

ISSN 1684-0461

**ЖУРНАЛЪ АКУШЕРСТВА
И
ЖЕНСКИХЪ БОЛѢЗНЕЙ**



ТОМ LIV
ВЫПУСК 4
2005

2005 том LIV
выпуск 4

ЖУРНАЛЬ АКУШЕРСТВА И ЖЕНСКИХ БОЛЕЗНЕЙ



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)

Издатель
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»

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Айламазян Э.К.

Кесарево сечение: общие проблемы и региональные особенности 3

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ищенко А.И., Александров Л.С., Шулутко А.М., Ведерникова Н.В.,
Жолобова М.Н., Шишков А.М., Ранев И.Б.

Симультанные операции в гинекологии: оценка эффективности 11

Шипицына Е.В., Воробьева Н.Е., Савичева А.М., Соколовский Е.В.,
Гущин А.Е., Рыжих П.Г., Шипулин Г.А.

Применение метода *nucleic acid sequence-based amplification*
в реальном времени (*nasba-real-time*) для диагностики
урогенитальной хламидийной инфекции 17

Фридман Д.Б., Беженарь В.Ф., Повзун С.А., Левитина Е.И.

Анализ эффективности способов получения биоптатов
для гистологической верификации аденомиоза 22

Тайпурова А.М. 

Комплексный анализ эффективности и переносимости
современных препаратов железа для лечения
анемии беременных 26

Ярмолинская М.И., Тарасова М.А.

Гормональная заместительная терапия у женщин
с постовариоэктомическим синдромом и абляцией эндометрия 31

Зазерская И.Е., Дячук А.В., Ниаури Д.А., Яковлев В.Г.,
Александрова Л.А.

Сравнительная оценка качества жизни у женщин в раннем
постменопаузальном периоде в зависимости от уровня МПКТ
после наступления менопаузы естественным путем
и в результате овариоэктомии 35

Рищук С.В., Бойцов А.Г., Костючек Д.Ф., Гаврилова М.В.

Связь между некоторыми возбудителями сексуально-
трансмиссивных заболеваний и бактериальным вагинозом 49

Королева Л.И., Евсюкова И.И., Савичева А.М., Аникин В.Б.,
Сельков С.А.

Особенности функционального состояния системы интерферона
у матерей и их доношенных новорожденных детей
с внутриутробной вирусной инфекцией 54

Савицкий А.Г.

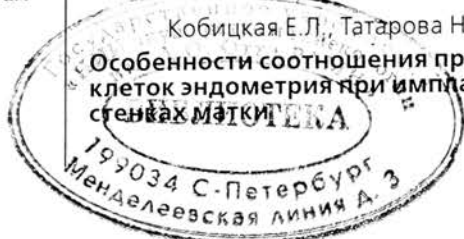
О возможности уточнения степени готовности шейки матки
к родам с помощью комплексной сонографической биометрии 58

Тапильская Н.И., Гайдуков С.Н.

Клиническая эффективность применения препарата
мифепристон у больных миомой матки 65

Кобицкая Е.Л., Татарова Н.А., Михайлов В.М., Розанов Ю.М.

Особенности соотношения процессов пролиферации и гибели
клеток эндометрия при имплантации на передней и задней
стенках матки 69



Козловская А.В., Бойко Е.Р., Удлан Ю.Й.

Анализ исходов родов в Республике Коми с использованием многолетней базы данных

74

КЛИНИЧЕСКИЕ ЛЕКЦИИ

Гуменюк Е.Г.

Современные подходы к профилактике и лечению инфекций мочевыводящих путей во время беременности

81

ОБЗОРЫ

Красносельских Т.В., Соколовский Е.В.

Врожденный сифилис: старая проблема на фоне новой эпидемиологической ситуации

88

ДИСКУССИИ

Айламазян Э.К., Цвелёв Ю.В.

Права пациента, медицинская этика и юридическая ответственность акушеров-гинекологов (итоги дискуссии)

93

ИЗ ИСТОРИИ МЕДИЦИНЫ

Цвелёв Ю.В.

Профессор Николай Николаевич Феноменов (к 150-летию со дня рождения)

100

НАУЧНАЯ ЖИЗНЬ

Симчера И.А.

Информация о Международном научном конгрессе «Оперативная гинекология – новые технологии», посвященном 150-летию профессора Д.О. Отта

107

ВЫ СПРАШИВАЕТЕ

Систематизированный порядковый указатель статей, опубликованных в «Журнале акушерства и женских болезней» в томе LIV, 2005 год

111

Алфавитный именной указатель, том LIV, 2005 год

115

Правила для авторов (издательский договор)

116

Политика журнала

119

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. Цвелёв (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)
Ниаури 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 В.Г. (ген. директор)
Родина А.В. (ведущий редактор)
Прохорова В.С. (перевод)
Сафронова Т.В. (корректор)
Горожий Н.В. (верстка)

Адрес редакции

Санкт-Петербург, Россия, 198152,
Автовская ул., 17, офис 5А
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^{1/4}. Усл.-печ. л. 15,2.

Тираж 700 экз. Цена свободная.

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

Отпечатано ООО «Издательство Левша. Санкт-Петербург»



© Э.К. Айламазян

КЕСАРЕВО СЕЧЕНИЕ: ОБЩИЕ ПРОБЛЕМЫ И РЕГИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ

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

■ В статье проводится анализ частоты кесарева сечения в регионах Северо-Западного федерального округа России, обсуждаются причины расширения показаний к операции, вопросы техники оперативного вмешательства, особенности анестезиологического пособия, профилактики инфекционно-воспалительных процессов в послеоперационном периоде, а также основные проблемы ведения беременности при наличии рубца на матке (оценка его состоятельности и подготовка к родам).

■ **Ключевые слова:** беременность; кесарево сечение; показания к операции

Одним из наиболее важных аспектов современного акушерства и перинатологии является комплекс вопросов, связанных с операцией кесарева сечения. Возрастание частоты этой родоразрешающей операции наблюдается во всем мире, в том числе в Северо-Западном федеральном округе России. Наряду с традиционными вопросами кесарева сечения (определением показаний, противопоказаний, условий и техники оперативного вмешательства, особенностями анестезиологического пособия, профилактики инфекционно-воспалительных процессов в послеоперационном периоде), его частота сегодня стала отдельной проблемой. Согласно статистическим данным, за последние 10 лет в России она выросла почти в 2 раза (в 1995 году — 10,1 %, в 2005 году, по прогнозам, может достичь 17–18 %). Эти тенденции сохраняются в большинстве регионов Северо-Запада, за исключением Республики Коми, где процент абдоминального родоразрешения снизился с достаточно высокой цифры 22,5 % в 2000 году до 18,0 % в 2004 году. Что касается разброса частоты операции по отдельным регионам, то она колеблется от 10 % в Республике Карелия (самый низкий показатель) до 21,7 % в Калининградской области. В 2004 году близкой к оптимальной была частота абдоминального родоразрешения в Архангельской (12,5 %) и Псковской (13,1 %) областях (табл. 1). С определённой степенью условности можно выделить регионы с наибольшими темпами роста частоты кесарева сечения, где частота кесарева сечения с 2000 по 2004 год выросла в среднем в 1,5 раза: Ненецкий автономный округ (с 9 до 15 %), Вологодская (с 9,4 до 15,4 %) и Калининградская области (с 16 до 21,6 %).

В регионах СЗФО не выявляется общей корреляции между частотой кесарева сечения и показателем перинатальной смертности, представляющим отдельную проблему. В 50 % регионов этот показатель нестабилен, лишней раз подтверждая нецелесообразность дальнейшего нарастания процента кесарева сечения.

Таблица 1

Частота кесарева сечения в регионах СЗФО (%)

Регион	2000	2001	2002	2003	2004
Россия	14,3	15,04	15,5	16,0	
Санкт-Петербург	15,0	15,1	15,3	15,1	16,1
Ленинградская область	14,6	15,2	15,0	13,5	17,7
Республика Коми	22,5	22,2	19,9	17,9	18,0
Псковская область	11,6	11,8	12,6	11,9	13,1
Мурманская область	14,1	14,6	14,4	15,8	15,5
Новгородская область	16,1	15,8	16,6	19,0	18,8
Республика Карелия	7,9	7,9	9,2	9,6	10,0
Ненецкий автономный округ	9,1	14,2	15,8	13,8	15,0
Калининградская область	16,0	13,8	20,3	20,2	21,6
Вологодская область	9,4	10,6	15,0	14,8	15,4
Архангельская область	10,6	11,6	12,1	12,5	12,5

Таблица 2

Частота планового кесарева сечения (%)

Регион	2000	2001	2002	2003	2004
Санкт-Петербург	около 60				
Ленинградская область	44,0	48,0	44,8	46,7	45,8
Республика Коми	-	-	-	39	36
Псковская область	46,4	49,1	50,3	51,2	47,7
Мурманская область	около 40				
Новгородская область	60	64,6	63	64	63
Республика Карелия	27	28,5	27,5	31	31,4
Ненецкий автономный округ	37,8	35,8	28,4	30,1	30,6
Калининградская область	36,0	41,6	37,9	38,6	41,3
Вологодская область	30,4	30,6	35,5	34,8	35,4

Каковы основные причины роста частоты кесарева сечения? Ответ на этот вопрос находится в плоскости решения проблемы определения показаний к оперативному вмешательству, список которых эволюционирует до настоящего времени. При этом только группа абсолютных показаний остаётся достаточно консервативной, «классической», а относительные показания постоянно меняются, дополняются и расширяются. Прежде всего, это происходит за счёт увеличения количества первородящих старше 30 лет, возрастания частоты сопутствующих соматических заболеваний и их тяжести, внедрения в клиническую практику вспомогательных репродуктивных технологий. Кроме этого, большое количество операций в настоящее время выполняется в интересах плода. В этом случае главенствующую роль играет объективная интерпретация данных доплерометрии и кардиотокографии при беременности и родах. Часто вольная оценка данных обследования необоснованно определяет показания к операции.

Однако объяснить все только медицинскими проблемами трудно. Большую роль играют социальные, экономические факторы, негативный

процесс коммерциализации медицинских услуг. Конечно, все эти аспекты взаимосвязаны друг с другом, и определить наиболее «слабое звено» порой бывает непросто.

Много зависит от квалификации врача. При наблюдении за беременной на протяжении всей беременности, осуществлении грамотной подготовки к родам, в том числе психопрофилактической, в большинстве случаев женщины настраиваются на спонтанные роды и рожают естественным путём.

Важным аспектом выполнения кесарева сечения является его плановость. Хорошо известно, что выполнение операции в плановом порядке оптимально как с медицинской, так и с организационной точек зрения и, кроме того, свидетельствует о профессионализме акушерского стационара. Процент планового родоразрешения путём операции кесарева сечения в СЗФО находился в 2004 году в пределах от 31 % (Республика Карелия) до 63 % (Новгородская область) (табл. 2).

Наличие рубца на матке фигурирует как основная составляющая часть показаний для планового родоразрешения во всех регионах СЗФО, а ос-

Таблица 3

Основные показания для производства планового кесарева сечения в регионах СЗФО

Регион	Показания
Санкт-Петербург	экстрагенитальная патология; осложнение беременности: гестоз, предлежание плаценты, рубец на матке
Ленинградская область	рубец на матке, совокупность относительных показаний, фетоплацентарная недостаточность
Республика Коми	рубец на матке
Псковская область	рубец на матке
Мурманская область	рубец на матке, показания со стороны плода, аномалии родовой деятельности
Новгородская область	рубец на матке, гестоз, миопия высокой степени, тазовое предлежание
Республика Карелия	рубец на матке, неправильное положение плода
Ненецкий автономный округ	рубец на матке, тазовое предлежание и крупный плод, дистресс плода
Калининградская область	рубец на матке, тазовое предлежание, отягощенный соматический анамнез, отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, гестоз средней и тяжелой степени, хроническая гипоксия плода, предлежание плаценты, аномалии развития половых органов, узкий таз II и III степени, состояние после ЭКО, по желанию, ВИЧ-инфекция, предлежание петель пуповины, неправильное положение плода
Вологодская область	рубец на матке

Таблица 4

Основные показания для производства кесарева сечения в экстренном порядке в регионах СЗФО

Регион	Основные показания
Санкт-Петербург	гипоксия плода, аномалии родовой деятельности
Ленинградская область	аномалии сократительной деятельности матки, гестоз, гипоксия плода
Республика Коми	аномалии родовых сил, клинически узкий таз, дистресс плода
Псковская область	клиническое несоответствие, гипоксия плода
Мурманская область	аномалии родовой деятельности, острая внутриутробная гибель плода, клинически узкий таз
Новгородская область	дискоординация родовой деятельности, узкий таз, угрожающая асфиксия плода, отслойка нормально расположенной плаценты
Республика Карелия	клинически узкий таз, аномалии родовой деятельности, отслойка плаценты
Ненецкий автономный округ	отслойка плаценты, клинически узкий таз, упорная слабая родовая деятельность, острая гипоксия плода
Калининградская область	преждевременное излитие околоплодных вод и отсутствие эффекта от подготовки родовых путей, аномалия родовой деятельности, клинически узкий таз, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, гестоз, тазовое предлежание, рубец на матке, гипоксия плода, отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, кровотечение, связанное с предлежанием плаценты, выпадение петель пуповины, по желанию, экстрагенитальная патология, возрастные первородящие, неправильное положение плода, аномалии развития матки
Вологодская область	кровотечение, дискоординация родовой деятельности

новными показаниями для производства кесарева сечения в экстренном порядке явились аномалии родовой деятельности. Все эти данные высветили еще раз важные проблемы акушерства – ведение беременности и родов у женщин с рубцом на матке и профилактика, и коррекция аномалий родовой деятельности (табл. 3, 4).

В единственном регионе СЗФО — Калининградской области — кесарево сечение выполняют по желанию женщины как в плановом, так и в экстренном порядке. Последняя информация внушает определённую тревогу.

Известно, что ещё 2001 году состоялось заседание этического комитета Всемирной федерации акушеров-гинекологов (FIGO), который опубликовал заявление, в котором говорится, что врач не имеет права выполнять вмешательства, для которых нет медицинских и этических показаний. Желание женщины рожать посредством кесарева сечения может быть связано, в частности, с безграмотной или с недобросовестной информацией, предоставляемой медицинским персоналом и прессой.

На Западе поднимается вопрос о проведении планового кесарева сечения с целью защиты тазового дна и промежности от травмы при влагалищных родах. Эта идея появилась после исследований с применением анальной эндосонографии, которые выявили дефекты сфинктера прямой кишки в 19 %. По-видимому, здесь не учтена акушерская ситуация, которая, возможно, выявила бы необходимость проведения кесарева сечения по уже известным показаниям.

Таким образом, имеется тенденция к созданию нового пакета показаний к кесареву сечению во всем мире. Это привело к тому, что, например, в Латинской Америке каждый третий ребёнок рож-

дён посредством кесарева сечения. Согласно статистике, охватывающей более 30 стран (исключая Африку), средняя частота кесарева сечения составила 21 %, то есть примерно каждый 5-й ребёнок рождается путём кесарева сечения.

Важным аспектом оперативного вмешательства является выбор и проведение адекватного анестезиологического пособия. Известно, что в зависимости от различных клинических условий в анестезиологическом обеспечении кесарева сечения существуют три подхода: местная инфильтрационная, регионарная (эпидуральная, спинальная) и общая анестезия. Выбор вида анестезиологического пособия зависит от профессиональной подготовки и опыта анестезиолога, желания пациентки и срочности выполнения операции. Так, местная инфильтрационная анестезия выполняется акушером-гинекологом при отсутствии в родовспомогательном учреждении анестезиолога. Общая анестезия — при наличии противопоказаний к регионарным методикам. Основной риск общей анестезии связан с возможностью аспирации содержимого желудка, неожиданного пробуждения, а также угнетением ЦНС у плода и новорождённого. Несомненными достоинствами этого вида анестезии являются: быстрая индукция, осуществление контроля дыхательной и сердечно-сосудистой функций, возможность быстрого купирования судорог. Поэтому общая анестезия показана при значительной кровопотере, судорожном припадке, необходимости немедленного выполнения хирургической операции при невозможности спинального блока и наличии особенностей пациентки, препятствующих выполнению регионарной анестезии.

Следует подчеркнуть, что сегодня методом

Таблица 5

Частота регионарной анестезии в СЗФО

Регион	Частота (данные 2004 года), %
Санкт-Петербург	10–12
Ленинградская область	2,5–4,0
Республика Коми	70
Псковская область	1,5–3,0
Мурманская область	12
Новгородская область	нет данных
Республика Карелия	68
Ненецкий автономный округ	82,4
Калининградская область	88
Вологодская область	около 20
Архангельская область	нет данных

выбора при проведении кесарева сечения является регионарная, в частности, спинальная анестезия. Она обладает рядом достоинств: технически проще по сравнению с эпидуральной анестезией, отсутствует риск аспирации желудочного содержимого, осложнений интубации трахеи, непредусмотренный выход из состояния анестезии, не применяются седативные препараты. Роженица при выполнении данного анестезиологического пособия контактна, послеоперационная анальгезия области вмешательства продолжается в течение нескольких часов после операции, а при наличии катетера — весь необходимый период. По сравнению со спинальной анестезией, поясничная эпидуральная развивается дольше и требует большего количества анестетика для достижения блокады. Однако при этом методе снижается риск возникновения постпункционной головной боли и уровень анестезии может быть изменен дополнительным введением раствора анестетика через эпидуральный катетер. Выполнение комбинированной спинально-эпидуральной анестезии позволяет более полно использовать все преимущества регионарной анестезии — быстро наступающего спинального блока и возможность увеличения уровня анестезии и продлённой послеоперационной анальгезии при эпидуральном введении препаратов.

Практически во всех регионах СЗФО применяется регионарная анестезия. Однако частота её использования чрезвычайно вариабельна — от 1,5 % в Псковской до 88 % в Калининградской области (табл. 5). В НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН в 2004 году спинномозговая анестезия была выполнена в 75,4 % случаев (в том числе комбинированная спинально-эпидуральная), эпидуральная — в 12,7 %, общая анестезия — в 11,8 %. В совокупности регионарная анестезия составила 88,1 %.

Практически во всех областях округа используются шовный материал, отвечающий всем требованиям (прочностью, стерильностью, ареактивностью, рассасываемостью, удобством для хирурга). Это — викрил, пролен, ряд других синтетических материалов. Однако кетгут — достаточно архаичный шовный материал, не соответствующий современным хирургическим требованиям, ещё не сошёл с арены оперативного акушерства и используется в ряде регионов (табл. 6).

Современным дискуссионным вопросом кесарева сечения является избрание способа ушивания разреза на матке. Акушерами используется как наложение однорядного непрерывного, так и отдельных 2-рядных швов и даже 3-рядный. С современных позиций является целесообразным накладывать

Таблица 6

Используемый шовный материал в регионах СЗФО

Регион	Шовный материал
Санкт-Петербург	викрил (с 2002 года)
Ленинградская область	викрил (с 2003 года)
Республика Коми	викрил
Псковская область	викрил, полисорб
Мурманская область	викрил, кетгут
Новгородская область	викрил, кетгут
Республика Карелия	кетгут, викрил
Ненецкий автономный округ	викрил (с 2001 года), дексон (с 2003 года)
Калининградская область	викрил, пролен, ПГА
Вологодская область	кетгут
Архангельская область	нет данных

Таблица 7

Способ ушивания разреза на матке в регионах СЗФО

Регион	Способ ушивания разреза на матке
Санкт-Петербург	непрерывный шов
Ленинградская область	трехрядный шов
Республика Коми	непрерывный однорядный
Псковская область	непрерывный однорядный
Мурманская область	одно-двухрядный
Новгородская область	однорядный (викрил), двухрядный (кетгут)
Республика Карелия	однорядный непрерывный, двухрядный
Ненецкий автономный округ	непрерывный двухрядный
Калининградская область	однорядный непрерывный
Вологодская область	двухрядный
Архангельская область	нет данных

непрерывный обвивной однорядный шов с прокалыванием слизистой оболочки и последующей перитонизацией пузырно-маточной складки. Преимущества однорядного шва заключаются в меньшем нарушении перфузии и трофики тканей, более редком развитии отёка и экономии (табл. 7).

Большое значение для предупреждения послеоперационных инфекционных осложнений имеет проведение рациональной антибиотикопрофилактики. Подсчитано, что риск развития эндометрита после кесарева сечения с проведением антибиотикопрофилактики снижается почти в 2 раза. Известно, что суть антибиотикопрофилактики заключается в достижении необходимой концентрации антибиотика в тканях до момента их возможной микробной контаминации, поддержании этого уровня в течение всей операции и нескольких часов после оперативного вмешательства. Другими словами — это профилактика возможной инфекции, а поэтому она всегда является «эмпирической».

Экспериментальным путем было доказано, что существует так называемый «эффективный» период, в течение которого следует вводить антибиотик, чтобы помешать возникновению инфекции. Показано, что уже на первой минуте после хирургического разреза вероятность загрязнения раны составляет 8 %, а к концу первого часа операции достигает почти 40 %. Установлено также, что решающими для развития хирургической инфекции являются первые 3–5 часов от момента попадания бактерий в рану. В течение этого времени происходит размножение бактерий и формируются механизмы инфекционно-воспалительного процесса в ране. Следовательно, именно в течение этого временного интервала выбранный антибиотик должен сохранять бактерицидную концентрацию. Таким образом, решающими для развития послеоперационной инфекции являются именно первые часы от момента попадания бактерий в рану. Применение антибиотиков по истечении этого

времени является запоздалым, а продолжение их введения после окончания операции в большинстве случаев излишним и не ведет к дальнейшему снижению процента инфицирования.

Операция кесарева сечения традиционно относится к чистым и условно-чистым оперативным вмешательствам. «Чистыми» считают раны при плановых операциях, выполненных при отсутствии местной или системной инфекции. В этих условиях при соблюдении норм асептики и антисептики и, если пациент не входит в группу особого риска, считается возможным вообще антибиотикопрофилактику не проводить. Риск возникновения инфекций при таких операциях составляет менее 2 %. Использование периоперационной профилактики достоверно снижает риск развития инфекции до 0,8 %.

До сих пор нет единой схемы антибиотикопрофилактики, даже в рамках одного вида хирургического вмешательства. Тем не менее, установлены критерии выбора антибактериальных средств, соблюдение которых является обязательным.

Во-первых, антибиотик должен быть эффективным в отношении основных возбудителей послеоперационной инфекции. Проводимая антибиотикопрофилактика должна предупреждать развитие двух типов инфекционных осложнений: во-первых, раневую инфекцию, в основном обусловленную возбудителем грамположительной флоры кожных покровов (преимущественно золотистый и эпидермальный стафилококк); во-вторых, инфекционный процесс в других органах и тканях как связанных, так и не связанных с местом оперативного вмешательства.

Во-вторых, выбранный антибиотик должен вводиться своевременно и в течение определенного периода времени. Терапевтическая концентрация антибиотика должна поддерживаться в тканях в течение всего периода операции, так как критический период развития инфекции — это первый час хирургического вмешательства. Вве-

Таблица 8

Используемые антибактериальные препараты с целью профилактики инфекционно-воспалительных осложнений после кесарева сечения и способ профилактики в регионах СЗФО

Регион	Препараты
Санкт-Петербург	аугментин, амоксиклав, цефалоспорины (интраоперационно и в течение 1-х суток после операции)
Ленинградская область	амоксиклав, цефалоспорины 3 поколения (интраоперационно)
Республика Коми	амоксиклав, цефалоспорины (интраоперационно)
Псковская область	цефалоспорины (интраоперационно)
Мурманская область	цефалоспорины 2–3 поколения (интра-периоперационно)
Новгородская область	цефалоспорины, пенициллины (интраоперационно)
Республика Карелия	цефалоспорины, синтетические пенициллины (интра-периоперационно)
Ненецкий автономный округ	цефалоспорины 2–3 поколения (интраоперационно)
Калининградская область	амоксиклав, метрогил, доксициклин (интраоперационно)
Вологодская область	антибиотики широкого спектра действия
Архангельская область	нет данных

дение сразу после пересечения пуповины (интраоперационное введение) достаточной дозы антибиотика предпочтительнее, поскольку оно замедляет селекцию внутрибольничных резистентных штаммов микроорганизмов и предотвращает нежелательные последствия введения лекарств на мать и новорожденного. Дополнительным положительным моментом введения антибиотика во время операции является снижение нагрузки на медицинский персонал, экономия расходного материала, уменьшение риска развития постинъекционных осложнений. При доминировании в лечебном учреждении политики периоперационной профилактики реально можно получить существенную экономическую выгоду при надежных клинических результатах.

В-третьих, антибиотик, используемый для профилактики, должен иметь соответствующие фармакологические характеристики. Так, он должен иметь спектр активности, достаточный для охвата основных возбудителей послеоперационных осложнений, поскольку всегда должны оставаться антибиотики резерва для лечения развившихся осложнений.

Для периоперационной профилактики при кесаревом сечении наиболее подходящими препаратами являются цефалоспорины I (цефазолин) и II (цефуросим) поколения или защищенные аминопенициллины (амоксиклав), вводимые внутривенно после пережатия пуповины. Данный подход используется в большинстве регионов СЗФО (табл. 8).

Нельзя кратко не осветить проблему ведения беременности и родов у женщин с рубцом на матке, включающую в себя две важнейшие составляющие: оценку функционального состояния нижнего сегмента матки (его способности выдерживать нагрузку при беременности и во время родов) и разработку эффективных способов подготовки мягких родовых путей к родам.

В настоящее время для оценки состоятельности или полноценности рубца на матке во время беременности используется ряд подходов. Во-первых, это данные анамнеза (давность оперативного вмешательства, наличие осложнений в послеоперационном периоде, техника операции, срочность оперативного вмешательства и ряд других). Во-вторых, осмотр области послеоперационного рубца и его пальпация. В-третьих, ультразвуковое исследование. Необходимо отметить тот факт, что, несмотря на многолетние исследования в данной области как за рубежом, так и в нашей стране, до сих пор нет чётких критериев оценки состояния послеоперационного рубца на матке.

Основным показателем, используемым в практике для оценки функционального состояния нижнего сегмента матки, является его толщина, определяемая с помощью ультразвукового исследования. Однако её нормативные и пограничные значения до сих пор не определены. В большинстве исследований рассматриваются величины от 2 до 5 мм. Проведённые отечественные и зарубежные исследования свидетельствуют только о том, что чем тоньше нижний сегмент матки, тем выше риск разрыва матки. Однако имеются данные и о том, что несостоятельным может оказаться нижний сегмент, имеющий нормальную толщину или даже выше таковой. Сегодня для получения дополнительной информации о состоянии нижнего сегмента матки ведутся исследования по оценке в нём гемодинамических процессов, характеризующих в том числе полноценность произошедших репаративных процессов.

Следующей важной проблемой ведения беременности у женщин с рубцом на матке, при планировании родоразрешения через естественные родовые пути, является разработка эффективных способов подготовки мягких родовых путей к

Таблица 9

Количество родов и частота родоразрешения через естественные родовые пути женщин с рубцом на матке после кесарева сечения в НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН

	2002	2003	2004
Количество женщин с рубцом на матке	76	90	106
Частота родоразрешения через естественные родовые пути	8,6 %	7,3 %	15,3 %

родам. Наличие рубца на матке является противопоказанием для применения с этой целью простагландинов, не разрешено также использование таких средств подготовки как ламинарии. Экзогенные простагландины вызывают сокращение матки при еще не подготовленной шейке, что вызывает нагрузку на нижний сегмент матки. Кроме этого, их применение может сопровождаться болевым синдромом, затрудняющим дифференциальную диагностику с угрожающим разрывом матки. Поэтому актуальна разработка методов подготовки мягких родовых путей, в том числе медикаментозных. «Идеальные средства» должны обладать следующими свойствами: вызывать структурные изменения в шейке матки, приводя к её созреванию, не влиять на тонус матки, не приводить к её сократительной активности до достижения оптимальной готовности родовых путей. В настоящее время для создания оптимальной готовности мягких родовых путей у данной группы беременных стали использовать препараты синтетических антигестагенов, действующим началом в которых является мифепристон. Мифепристон блокирует рецепторы прогестерона, потенцирует действие эндогенных простагландинов, повышает чувствительность миометрия к утеротоническим средствам. Наиболее известными препаратами этой группы являются мифегин (Франция), мифолиан (Китай) и отечественный мифепристон. Однако для окончательного суждения об эффективности

препаратов данной группы необходимы исследования.

В НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН за период с 2002 по 2004 годы родоразрешено 272 беременных с рубцом на матке. При этом через естественные родовые пути в 2002 году родоразрешены 8,6 % женщин из данной группы, в 2003 году — 7,3 %, в 2004 году — 15,3 %. Остальные беременные были родоразрешены путем операции кесарева сечения (табл. 9).

При этом в большинстве случаев (61 %) операция произведена в плановом порядке. Основными показаниями для производства повторной операции кесарева сечения в плановом порядке явились (рис. 1):

- сочетание рубца на матке с соматической патологией, в том числе сахарным диабетом первого типа, сахарным диабетом беременных, заболеваниями головного мозга, миопией высокой степени — 28,9 %;
- отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, включающий указание на перинатальные потери, неудачные попытки ЭКО, длительное бесплодие в анамнезе — 16,6 %;
- предполагаемая крупная масса плода — 15,7 %;
- отсутствие биологической готовности к родам при доношенном сроке беременности — 7,0 %.

В экстренном порядке оперативное родоразрешение было проведено в 38,7 % случаев. При этом основными показаниями явились (рис. 2):



Рис. 1. Основные показания для повторной плановой операции кесарева сечения в НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН в 2002–2004 годах

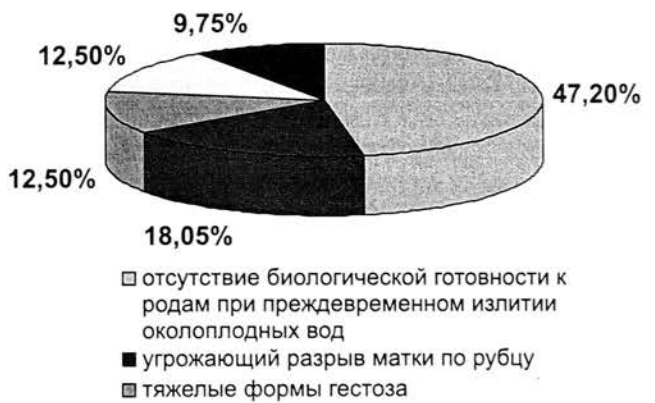


Рис. 2. Основные показания для повторной экстренной операции кесарева сечения в НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН в 2002–2004 годах

- отсутствие биологической готовности к родам при преждевременном излитии околоплодных вод — 47,2 %;
- угрожающий разрыв матки по рубцу — 18,05 %;
- тяжелые формы гестоза — 12,5 %;
- признаки нарушения функционального состояния плода — 12,5 %.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что при оперативном родоразрешении беременных с рубцом на матке хирургическое вмешательство в большинстве случаев носит плановый характер. При этом показания для планового родоразрешения всегда являются сочетанные. Отсутствие биологической готовности к родам при преждевременном излитии околоплодных вод и клинические признаки угрожающего разрыва матки по рубцу (боль и болезненность в области послеоперационного рубца) явились ведущими показаниями для экстренного родоразрешения у женщин с рубцом на матке.

Результаты ретроспективного анализа позволяют считать, что одним из путей, позволяющих снизить частоту как первого, так и повторного кесарева сечения, является разработка эффективных методов подготовки мягких родовых путей к родам, а функциональная оценка нижнего сегмента с помощью современных методов исследования позволит обеспечить индивидуальный подход к

родоразрешению и снизить процент экстренного родоразрешения в этой группе женщин.

Таким образом, кесарево сечение является одной из ведущих проблем современного акушерства и перинатологии, которая определила ряд не только оперативных, технических аспектов, но и анестезиологических, перинатальных вопросов, направление в клинической микробиологии, важные социально-экономические тенденции. Только снижение частоты кесарева сечения, достижение её оптимального уровня, позволит решить многие обсуждаемые в настоящей статье проблемы и является наиболее важной задачей службы охраны материнства и детства в современных условиях.

CESAREAN SECTION: COMMON PROBLEMS AND REGIONAL PECULIARITIES

Ailamazyan E.K.

■ **Summary:** In the article the frequency of Cesarean section in the North-Western region of Russia is analysed. Reasons for widening of surgery indications, operative technics, prophylaxis of infectional processes in postoperative period, main problems of conducting of pregnancy in women with prior cesarean delivery are discussed.

■ **Key words:** pregnancy; Cesarean section; surgery indications



© А.И. Ищенко,
Л.С. Александров,
А.М. Шулутко, Н.В. Ведерникова,
М.Н. Жолобова, А.М. Шишков,
И.Б. Ранев

Медицинская академия им. И.М. Сеченова,
Москва

СИМУЛЬТАННЫЕ ОПЕРАЦИИ В ГИНЕКОЛОГИИ: ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ

■ В проведенное клиническое исследование были включены 272 пациентки. Основную группу составили 218 женщин, которым были выполнены симультанные операции с применением как миниинвазивных, так и традиционных методов; контрольную — 54 пациентки, перенесшие изолированные оперативные вмешательства на органах малого таза. Оценка полученных клинических результатов показывает, что при индивидуальном подборе больных с учетом возможных противопоказаний, компенсаторных возможностей организма, адекватной предоперационной подготовке, всестороннем комплексном предоперационном обследовании, правильно выбранном методе оперативного вмешательства, увеличение объема операции не оказывает заметного влияния на степень травматичности операции, не способствует значительному увеличению числа послеоперационных осложнений и летальных исходов.

■ **Ключевые слова:** симультанные операции; миниинвазивные и традиционные методы; изолированные оперативные вмешательства

Сочетание заболеваний органов брюшной полости и органов женской половой сферы встречается достаточно часто и составляет по данным разных авторов от 2,8 до 63 %, в частности, заболевания аппендикса сопровождают гинекологическую патологию в 3,1–3,3 %, желчного пузыря — в 3,1–15 % [4, 6–8]. Улучшение диагностических возможностей практической медицины, совершенствование анестезиологического и реанимационного пособия при оперативных вмешательствах, внедрение в медицинскую практику новых миниинвазивных технологий позволяют производить оперативные вмешательства менее травматично, с минимальной кровопотерей, значительно сокращая продолжительность послеоперационного периода. Это создает реальные условия для расширения показаний к симультанным операциям, снижения числа интра- и послеоперационных осложнений, позволяет сократить время пребывания больной в стационаре и длительность временной нетрудоспособности, представляет широкие перспективы для улучшения результатов оперативного лечения больных с сочетанными заболеваниями [1–3, 5].

Пациенты и методы

В проведенное клиническое исследование были включены 272 пациентки, находившиеся на обследовании и лечении в 1-м гинекологическом отделении Клиники акушерства и гинекологии Медицинской академии им. И.М. Сеченова и в гинекологическом отделении 53 ГКБ с 1994 года по 2003 год. Основную группу составили 218 женщин, которым были выполнены симультанные операции, контрольную — 54 пациентки, перенесшие изолированные оперативные вмешательства на органах малого таза.

Все больные, перенесшие симультанные операции, в зависимости от метода выполнения вмешательства, были разделены на три подгруппы: у 103 (47,3 %) оперативные вмешательства были произведены традиционным методом (I подгруппа), 87 (39,9 %) — при помощи миниинвазивных методов (II подгруппа), у 28 (12,8 %) — комбинированным, т. е. с применением как традиционных, так и миниинвазивных методов (III подгруппа).

Больные I подгруппы, в зависимости от характера хирургического доступа, были также разделены на подгруппы: подгруппу А составили 47 (46,1 %) больных, у которых хирургический этап операции выполнялся из того же оперативного доступа, что и гинекологический, и не требовал его расширения. У 36 (34,9 %) больных (подгруппа В) наличие сочетанного заболевания потребовало расширения хирургического доступа для выполнения симультанного оперативного вмешательства. Симультанные оперативные вмеша-

тельства, выполненные традиционным методом из различных хирургических доступов, были произведены у 20 (15,4 %) больных (подгруппа С).

В качестве показаний к госпитализации в гинекологическое отделение на оперативное лечение выступали: миома матки — 104 (47,7 %), новообразования придатков — 51 (23,4 %), эндометриоз — 29 (13,3 %) (наружный генитальный — 17 (7,8 %), аденомиоз — 9 (4,1 %), перфорация эндометриодной цистаденомы — 3 (4,4 %)), несостоятельность мышц тазового дна — 11 (5,1 %), бесплодие — 8 (3,7 %), апоплексия яичника — 5 (2,3 %), внематочная беременность — 4 (1,8 %), перекрут ножки кисты яичника — 1 (0,4 %), острый гнойный сальпингит — 1 (0,4 %). В I подгруппе было произведено 106 оперативных вмешательств у 103 (47,2 %) человек, из них в плановом порядке у 91 (88,3 %), в экстренном — у 12 (11,7 %). У 100 (97,1 %) пациенток одномоментно выполнены два оперативных вмешательства, у 3 (2,9 %) — три операции. В качестве гинекологического этапа операции на придатках были выполнены у 19 (18,4 %), при несостоятельности мышц тазового дна — у 7 (6,8 %), миомэктомия — у 3 (2,9 %), экстирпация культи шейки матки у 1 (0,9 %), радикальные оперативные вмешательства — у 73 (70,9 %): надвлагалищная ампутация — у 63 (61,2 %), экстирпация матки — у 10 (9,7 %).

У 47 (46,1 %) пациенток (подгруппа А) в качестве хирургического этапа грыжесечение выполнено у 27 (57,4 %), аппендэктомия у 15 (31,9 %), удаление забрюшинных кист у 3 (6,4 %), опорожнение и дренирование межкишечного параколического абсцесса у 1 (2,1 %), у 1 (2,1 %) больной из поперечного надлобкового разреза удалена липома передней брюшной стенки. У 36 (34,9 %) пациенток подгруппы В холецистэктомия была выполнена у 17 (47,2 %), грыжесечение у 18 (50,0 %), у 1 (2,7 %) женщины, наряду с аднексэктомией, была выполнена резекция правой доли печени и нефрэктомия. У 20 (15,4 %) больных подгруппы С выполнено удаление доброкачественных опухолей кожи и подкожной жировой клетчатки у 7 (33,3 %), операции на венах нижних конечностей у 9 (42,9 %), грыжесечение у 3 (14,3 %); абдоминопластика у 2 (9,5 %).

Во II подгруппе симультанные миниинвазивные операции были выполнены: в плановом порядке у 82 (94,3 %), в экстренном — у 5 (5,7 %) пациенток. В качестве гинекологического этапа надвлагалищная ампутация матки была произведена у 9 (10,3 %) больных, миомэктомия у 5 (5,7 %), вмешательства на придатках матки у 73 (84,0 %). Наиболее часто в качестве хирургического этапа выполнялись: холецистэктомия — 37 (42,5 %) и аппендэктомия — 42 (48,3 %), значительно реже герниопластика — 8 (9,2 %).

Среди пациенток III подгруппы у 20 (71,4 %) лапароскопическим методом был выполнен гинекологический этап: радикальные операции у 18 (64,3 %), миомэктомия у 1 (3,6 %), иссечение ретроцервикального эндометриодного инфильтрата у 1 (3,6 %). У 6 (21,4 %) — хирургический — лапароскопическая холецистэктомия. У 1 (3,6 %) больной гинекологический этап вмешательства требовал применения как традиционного, так и лапароскопического метода, у 1 (3,6 %) — хирургического.

Оценка эффективности симультанных оперативных вмешательств оценивали на основании следующих критериев:

1. Клинических:

- а) общая продолжительность госпитализации;
- б) продолжительность послеоперационной госпитализации;
- в) продолжительность операции;
- г) величина интраоперационной кровопотери;
- д) длительность применения и общая использованная доза наркотических анальгетиков.

2. Лабораторных:

- а) изменение показателей периферической крови;
- б) изменение уровня суточной экскреции катехоламинов, их предшественников и производных;
- в) изменение уровня в крови ТТГ и Т₄.

Результаты исследования и их обсуждение

Клинические показатели у больных, перенесших традиционные симультанные и изолированные операции, представлены в табл. 1. Продолжительность общей госпитализации у больных I группы, при сравнении с контрольной группой, была в среднем выше. У пациенток подгрупп В и С данный показатель был достоверно выше ($p < 0,05$), чем в подгруппе А и в соответствующей контрольной группе сравнения. Продолжительность общей госпитализации в подгруппе А и у больных группы сравнения практически не отличалась ($p > 0,05$).

Продолжительность послеоперационного лечения пациенток основной и контрольной групп также была больше у больных после симультанных операций, выполненных традиционным методом, чем у женщин, перенесших традиционные изолированные вмешательства, причем различие с подгруппами В и С было статистически достоверно ($p < 0,05$).

Сравнение средней продолжительности операции у больных, оперированных традиционным методом, не выявило достоверных различий меж-

Таблица 1

Клинические показатели у больных, перенесших традиционные симультанные и изолированные операции

Показатели	Оперативные вмешательства			
	Симультанные традиционные			Изолированные традиционные
	подгруппа А	подгруппа В	подгруппа С	
Общая продолжительность пребывания в стационаре, сут.	14,6 ± 4,1	19,3 ± 4,8	19,5 ± 5,4	13,9 ± 3,7
Послеоперационный период, сут.	10,9 ± 3,9	11,7 ± 5,1	11,5 ± 4,4	9,3 ± 2,2
Время операции, мин.	125,8 ± 26,2	175,9 ± 31,7	185,3 ± 27,9	127,5 ± 35,1
Общая кровопотеря, мл	281,6 ± 46,9	404,5 ± 36,2	257,1 ± 51,6	263,7 ± 32,9
Количество использованных наркотиков, мл	2,7 ± 0,2	3,3 ± 0,2	3,5 ± 0,3	2,6 ± 0,2
Длительность использования наркотиков, сут.	1,8 ± 0,1	2,4 ± 0,2	2,6 ± 0,1	1,7 ± 0,3

ду группой контроля и подгруппой А, но данный показатель был достоверно меньше по сравнению с подгруппами В и С основной группы ($p > 0,05$).

Сравнение величин интраоперационной кровопотери выявило достоверные различия у больных подгруппы В ($p < 0,05$) и не показало существенной разницы этого показателя ($p > 0,05$) в соответствующей контрольной группе и подгруппах А и С.

Общая доза использованных наркотиков была достоверно больше в подгруппах В и С по сравнению с контрольной группой и подгруппой А ($p < 0,05$), а в соответствующей контрольной группе и подгруппе А практически не отличалась.

У больных II подгруппы (табл. 2) все перечисленные показатели были достоверно ниже ($p < 0,05$), чем при традиционных симультанных вмешательствах. Исключение составил показатель времени, затраченного на операцию: он практически не отличался от аналогичного в подгруппе А, однако продолжительность общей госпитализации и длительность послеоперационного лечения у больных, которым были выполнены изолированные миниинвазивные вмешательства, эти показатели были несколько ниже ($p > 0,05$). Не отмечено значимых различий ($p > 0,05$) при сравнении данных клинических показателей у больных после симультанных и изолированных лапароскопических операций. Достоверные отличия ($p < 0,05$) были отмечены при сравнении времени, затраченного на операцию. Большинство сравниваемых показателей у больных III подгруппы практически не отличались от таковых при выполнении симультанных вмешательств традиционным методом (подгруппы В и С) ($p > 0,05$); кроме того, общая продолжительность госпитализации, продолжительность послеоперационного лечения, время операции, величина интраоперационной кровопотери были выше по сравнению с больными, которым были выполнены как симультанные миниинвазивные операции, так и изолированные вмешательства (миниинвазивные и традиционные).

Для сравнения с поэтапным лечением мы рассчитали среднюю продолжительность общей и послеоперационной госпитализации у хирургических больных. Расчет данных показателей производился у 52 пациенток, не вошедших в исследуемые группы, которым были произведены изолированные хирургические операции: холецистэктомия — у 21 (40,4%), аппендэктомия — у 16 (30,8%), грыжесечение — у 15 (28,8%). Продолжительность общей госпитализации, соответственно, $14,8 \pm 3,2$, $10,4 \pm 2,6$, $11,3 \pm 3,3$ суток; средняя — $12,2 \pm 2,9$ суток. Продолжительность послеоперационной госпитализации, соответственно, $11,5 \pm 2,7$, $8,7 \pm 3,8$, $9,1 \pm 2,1$ суток; средняя — $9,8 \pm 2,2$ суток. Сле-

Таблица 2

Клинические показатели у больных, перенесших симультанные и изолированные операции

Показатели	Оперативные вмешательства			
	Симультанные		Изолированные	
	миниинвазивные	комбинированные	миниинвазивные	традиционные
Общая продолжительность пребывания в стационаре, сут.	11,7 ± 3,4	19,9 ± 5,5	10,3 ± 2,4	13,9 ± 3,7
Послеоперационный период, сут.	8,2 ± 3,3	11,2 ± 4,6	7,5 ± 2,8	9,3 ± 2,2
Время операции, мин	129,7 ± 23,8	210,7 ± 30,2	93,8 ± 27,1	127,5 ± 35,1
Общая кровопотеря, мл	147,1 ± 40,1	258,30 ± 46,3	104,8 ± 24,7	263,7 ± 32,9
Количество использованных наркотиков, мл	0,8 ± 0,2	2,8 ± 0,3	0,6 ± 0,2	2,6 ± 0,2
Длительность использования наркотиков, сут.	0,8 ± 0,3	1,8 ± 0,2	0,6 ± 0,2	1,7 ± 0,3

довательно, применение симультанных операций характеризуется сокращением сроков госпитализации по сравнению с поэтапным лечением практически в 2 раза.

Проведенное сравнение данных общего и биохимического анализов крови у больных после изолированных и симультанных операций также выявило различия, более зависящие от метода операции, нежели от присутствия симультанного хирургического этапа. Незначительное снижение уровня гемоглобина и количества эритроцитов после эндоскопических симультанных и изолированных операций, по сравнению с традиционными и комбинированными, объясняется меньшей интраоперационной кровопотерей. Отмечено достоверное ($p < 0,05$) повышение уровня некоторых индикаторов неспецифического воспаления, однако значимой разницы в течение посттравматической неспецифической воспалительной реакции у больных выявлено не было. Отражением катаболической реакции организма в ответ на операционную травму могут служить некоторое снижение содержания общего белка крови ($p > 0,05$) и незначительное повышение уровня креатинина и мочевины также в пределах физиологической нормы ($p > 0,05$).

Состояние симпатико-адреналовой системы оценивали по суточной экскреции адреналина, норадреналина, их предшественников — ДОФА (диоксифенилаланина), дофамина, а также производных катехоламинов: ванилин-миндальной и гомованилиновой кислот. Изменение гормональной активности передней доли гипофиза под влиянием хирургической травмы было изучено на примере тиреотропного гормона (ТТГ), а реакции щитовидной железы на хирургический стресс — по содержанию в крови свободного тироксина (T_4). Определение производилось до операции, на 2–3 и 7–8 сутки послеоперационного периода. Подбор больных проводился в зависимости от объема и метода выполненного вмешательства как хирургического этапа, так и гинекологического.

При анализе была выявлена общая тенденция: перенесенные операции вызывали активацию симпатико-адреналовой системы, проявляющуюся в повышении на 2–3 сутки уровня экскреции катехоламинов и их производных с постепенной тенденцией к нормализации к 7–8 суткам.

Отмечено достоверное ($p < 0,05$) повышение суточной экскреции адреналина после традиционных симультанных и изолированных операций, причем после изолированных вмешательств тенденция к нормализации уровня адреналина была более выраженной (рис. 1).

Послеоперационный период у этих больных также сопровождался повышением суточной экс-

креции норадреналина, однако у пациенток после симультанных операций достоверно повышенный уровень экскреции ($p < 0,05$) сохранялся до 7–8 суток, в то время, как после изолированных вмешательств к 7–8 суткам отмечалась тенденция к нормализации уровня суточной экскреции норадреналина. Достоверных различий в обеих группах отмечено не было ($p > 0,05$) (рис. 2).

Послеоперационный период у больных, перенесших миниинвазивные вмешательства (симультанные и изолированные), характеризовался повышением суточной экскреции катехоламинов, хотя это повышение не отличалось статистической достоверностью ($p > 0,05$). Реакция симпатико-адреналовой системы была менее выраженной по сравнению с традиционными вмешательствами (см. рис. 1, 2).

При анализе метаболизма предшественников катехоламинов отмечено достоверное увеличение экскреции ДОФА и дофамина после традиционных вмешательств ($p < 0,05$). Уровень экскреции предшественников катехоламинов после миниинвазивных операций значимо не отличался от дооперационного, достоверное повышение ДОФА отмечено только на 2–3 сутки ($p < 0,05$) с тенденцией к нормализации к 7–8 суткам (рис. 3, 4).

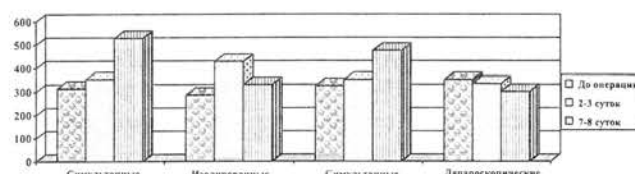


Рис. 1. Уровень суточной экскреции адреналина (нмоль/с)

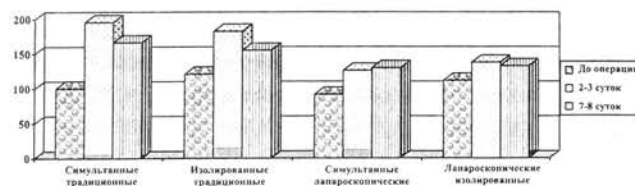


Рис. 2. Уровень суточной экскреции норадреналина (нмоль/с)

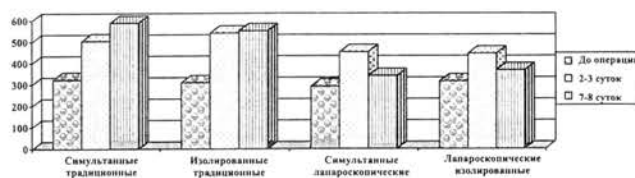


Рис. 3. Уровень суточной экскреции ДОФА (нмоль/с)

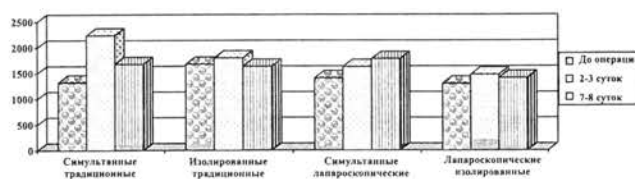


Рис. 4. Уровень суточной экскреции дофамина (нмоль/с)

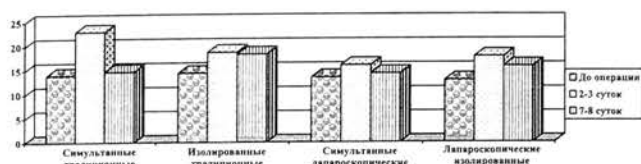


Рис. 5. Уровень суточной экскреции ВМК (мкмоль/с)

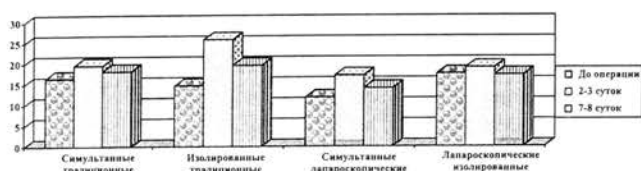


Рис. 6. Уровень суточной экскреции ГВК (мкмоль/с)

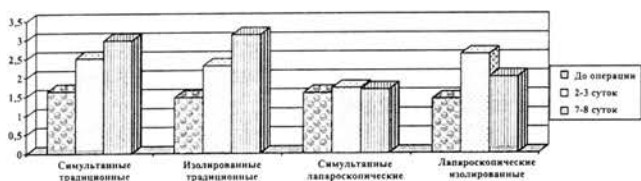
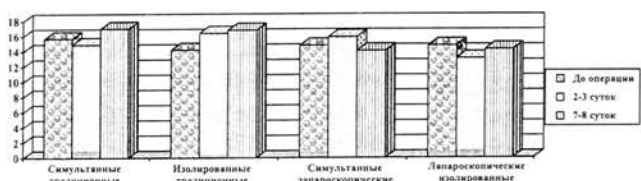


Рис. 7. Уровень ТТГ в сыворотке крови (мКМЕ/мл)

Рис.8. Уровень T_4 в сыворотке крови (мКМЕ/мл)

Выявлено достоверное ($p < 0,05$) повышение уровня экскреции ВМК на 2–3 сутки после симультанных операций, выполненных традиционным методом, а также достоверное ($p < 0,05$) повышение уровня экскреции ГВК на 2–3 сутки после изолированных традиционных вмешательств (рис. 5, 6).

В качестве общей тенденции отмечено повышение концентрации ТТГ в послеоперационном периоде, причем после традиционных и изолированных лапароскопических вмешательств эта разница была достоверной ($p < 0,05$). Однако возврат уровня гормона к дооперационному значению наступал быстрее после миниинвазивных вмешательств (рис. 7).

Вероятно, это связано с тяжестью хирургической травмы, продолжительностью анестезии, присутствием таких факторов, как необходимость интенсивной терапии, болевой синдром, отрицательный энергетический баланс в первые сутки после вмешательства. Исследование уровня T_4 не выявило зависимости его значений от вида оперативного вмешательства в различные сроки послеоперационного периода (рис. 8). По-видимому, уровень T_4 реагирует на операционный стресс

при больших, тяжелых вмешательствах и травмах. Несомненно, выполненные гинекологические операции, даже в сочетании с холецистэктомией, не могут быть отнесены к подобным вмешательствам, поэтому убедительных данных о каком-либо влиянии произведенных операций на уровень T_4 получено не было.

Расчет экономического эффекта проводился для двух групп больных с заболеваниями органов малого таза, которым в качестве симультанного хирургического этапа была произведена холецистэктомия или грыжесечение. Экономический эффект от проведения одной симультанной операции в сочетании с грыжесечением в среднем составил 7 761,09 руб. Экономический эффект от проведения одной симультанной операции в сочетании с холецистэктомией составил 11 121,29 руб.

Суммарный экономический эффект для гинекологических больных с сочетанной патологией передней брюшной стенки составил 566 559,57 руб., для группы больных, которым была произведена симультанная холецистэктомия – 678 398,69 руб. Сравнение стоимости оперативного лечения в обеих группах показало, что применение симультанных операций у больных с сочетанными заболеваниями снижает стоимость лечения в 1,3 раза.

Заключение

Оценка полученных клинических результатов показывает, что при индивидуальном подборе больных с учетом возможных противопоказаний, компенсаторных возможностей организма, адекватной предоперационной подготовке, всестороннем комплексном предоперационном обследовании, правильно выбранном методе оперативного вмешательства, увеличение объема операции не оказывает заметного влияния на степень травматичности операции, не способствует значительному увеличению числа послеоперационных осложнений и летальных исходов.

Значительным потенциалом для снижения травматичности симультанных оперативных вмешательств обладает эндоскопическая хирургия. Целый ряд несомненных преимуществ миниинвазивных методик создает широкие перспективы для их применения. Методологически обоснованное внедрение симультанных вмешательств в гинекологию и абдоминальную хирургию позволит значительно расширить показания к оперативному лечению больных с симультанной патологией, выполнять запланированные вмешательства в полном объеме, улучшить непосредственные и отдаленные результаты лечения, значительно повысить его медико-экономическую эффективность.

Литература

1. Адамьян Л.В., Панин А.В., Козаченко А.В. Эндоскопические методы выполнения симультанных операций в гинекологии // Эндоскопия в гинекологии. — М., 1999. — С. 135–148.
2. Баков В.С. Симультанные лапароскопические оперативные вмешательства при сочетанных заболеваниях органов брюшной полости и малого таза: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — Рязань, 2000. — 24 с.
3. Коржан И.П., Алдангарова Г.А. Симультанные операции в акушерстве и гинекологии // Клиницист. — 1995. — № 1. — С. 30–34.
4. Маховский В.З. Сочетанные операции как метод интенсификации работы хирургической клиники // Хирургия. — 1992. — № 4. — С. 47–52.
5. Рожков А.Г., Дронов В.И., Фоменко А.В., Петров В.П. Сочетанные лапароскопические операции // Анналы хирургической гепатологии. — М., 1996. — № 1. — С. 60–61.
6. Тоскин К.Д., Жебровский Д.Д., Землянин А.А. Симультанные операции — название и определение // Вестник хирургии. — 1991. — № 4. — С. 3–10.
7. Carstensen G., Schreiber H.L. Zur Rechtslage bei Simultanen und Praventiven Operationen // Chirurg. — 1987. — Bd. 58, № 3. — P. 129–134.
8. Esser G. Prophylaktische und simultane Operationen im abdomen // Langenbecks. Arch. Chir. — 1986. — Bd. 369. — P. 293–303.

SIMULTANEOUS OPERATIONS IN GYNECOLOGY: ASSESSMENT OF EFFECTIVENESS

Ischenko A.I., Alexandrov L.S., Shulutko A.M., Vedernikova N.V., Golobova M.N., Shishkov A.M., Ranev I.B.

■ **Summary:** 272 patients have been included in the lead clinical research. The basic group was made of 218 women after simultaneous operations with application as miniinvasive, and traditional methods; control group — 54 patients after isolated operative pelvic surgeries. The estimation of the received clinical results shows, that at individual selection of patients in view of possible contra-indications, compensation opportunities of the organism, adequate preoperative preparation, the all-round complex preoperative inspection, correctly chosen method of operative intervention, the increase in volume of operation does not render appreciable influence on a degree traumatic operation, does not promote substantial growth of number of postoperative complications and lethal outcomes.

■ **Key words:** simultaneous operations; miniinvasive and traditional methods; isolated operative interventions

© Е.В. Шипицына¹,
Н.Е. Воробьева²,
А.М. Савичева¹,
Е.В. Соколовский², А.Е. Гущин³,
П.Г. Рыжих³, Г.А. Шипулин³,
П.Н. Кротин⁴, Л.В. Меркулова⁴,
О.Ю. Ландина⁴

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

² Государственный медицинский
университет им. акад. И.П. Павлова,
Санкт-Петербург;

³ ФГУН Центральный НИИ
эпидемиологии Роспотребнадзора,
Москва;

⁴ Молодежный центр «Ювента»,
Санкт-Петербург

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА NUCLEIC ACID SEQUENCE-BASED AMPLIFICATION В РЕАЛЬНОМ ВРЕМЕНИ (NASBA-REAL-TIME) ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ УРОГЕНИТАЛЬНОЙ ХЛАМИДИЙНОЙ ИНФЕКЦИИ

■ Целью данного исследования явилась оценка метода NASBA-Real-Time (Nucleic Acid Sequence-Based Amplification в реальном времени) для диагностики урогенитальной хламидийной инфекции. Всего были обследованы 193 пациента в возрасте от 16 до 42 лет (средний возраст 22,8 года), при этом большинство из них имели симптомы урогенитальной инфекции. Соскобы эпителия цервикального канала у женщин и уретры у мужчин были исследованы методами культуры клеток, полимеразной цепной реакции (ПЦР) и NASBA-Real-Time. Хламидийная инфекция была диагностирована у 29 пациентов (15 %); у 21 из них хламидии были обнаружены всеми тремя методами, тогда как 8 проб были отрицательными в культуре. Рассчитанная диагностическая чувствительность обоих молекулярных методов составила 100 %, культурального – 78,4 %. Прогностическая значимость отрицательных результатов для ПЦР и NASBA составила 100 %, для КК – 95,3 %. Специфичность, а также прогностическая значимость положительных результатов всех трех методов равнялась 100 %. Таким образом, новый тест на основе метода NASBA в реальном времени обладает высокой чувствительностью и специфичностью и может быть рекомендован в качестве подтверждающего метода для диагностики урогенитальной хламидийной инфекции.

■ **Ключевые слова:** *Chlamydia trachomatis*; 16SpPHK; МАНК; ПЦР; NASBA-Real-Time

Введение

Урогенитальная хламидийная инфекция относится к числу самых распространенных инфекций, передаваемых половым путем (ИППП). Быстрому распространению хламидий в популяции способствуют неспецифичность симптомов и частое бессимптомное течение заболевания. Современная диагностика урогенитальной хламидийной инфекции основана на выделении хламидий в культуре клеток (КК), выявлении их антигенов методами иммуноферментного анализа (ИФА-АГ) или прямой иммунофлуоресценции (ПИФ), а также выявлении их нуклеиновых кислот (НК). Сравнительные исследования существующих методов показывают, что в настоящее время только методы амплификации нуклеиновых кислот (МАНК), обладающие очень высокой чувствительностью и специфичностью, способны обеспечить адекватную диагностику хламидийной инфекции, особенно в популяции бессимптомных пациентов [11]. К преимуществам этих методов относится также возможность использования клинических образцов, полученных неинвазивным путем, таких, как моча. Кроме того, автоматизация МАНК позволяет одновременно проводить анализ большого количества проб.

Помимо полимеразной цепной реакции (ПЦР), достаточно известного в нашей стране метода, к числу МАНК относятся методы амплификации нуклеиновых кислот, основанные на транскрипции — Transcription Mediated Amplification (ТМА[®], Gen-Probe, США) и Nucleic Acid Sequence-Based Amplification (NASBA[®], BioMerieux, Франция). В основе метода NASBA лежит экспоненциальное накопление одноцепочечных фрагментов РНК за счет конкурентного действия трех ферментов — AMV-ревертазы, рибонуклеазы-Н и РНК-полимеразы фага Т7 с двумя специфическими праймерами в изотермических условиях. При начальном количестве 10–100 копий РНК-мишени в результате реакции может генерироваться до 10¹⁴ копий РНК-продукта [12]. Поскольку мишенью для амплификации методом NASBA служат НК, существующие в одноцепочечной форме — РНК, то основными областями применения этого метода являются диагностика инфекций, вызванных РНК-содержащими вирусами, изучение экспрессии бактериальных и вирусных генов, а также диагностика бактериальных инфек-

ций, основанная на выявлении рибосомной РНК (рРНК) [4]. Так как в живых микроорганизмах количество рибосом может находиться в пределах от нескольких тысяч до нескольких десятков тысяч на бактериальную клетку, то рРНК является идеальной мишенью с точки зрения высокой чувствительности теста. Использование технологии NASBA для диагностики хламидийной инфекции было описано Mahony J.B. с соавт. [7] и Mogre S. с соавт. [9], однако достаточно трудоемкие методы детекции продуктов амплификации, используемые в данных работах, препятствовали широкому внедрению этой технологии. Не так давно для детекции продуктов NASBA была предложена технология флуоресцентно-меченых зондов — молекулярных маячков (molecular beacons) [6], используемая в современной модификации ПЦР — ПЦР в реальном времени. Данная технология позволяет регистрировать накопление специфического продукта амплификации непосредственно в процессе реакции в режиме реального времени, что существенно сокращает время анализа, снижает риск контаминации и увеличивает специфичность теста.

Целью данного исследования явилась оценка метода NASBA-Real-Time для диагностики урогенитальной хламидийной инфекции. Были проанализированы диагностическая чувствительность, диагностическая специфичность, прогностическая значимость отрицательных и положительных результатов метода NASBA-Real-Time в сравнении с результатами, полученными при использовании методов КК и ПЦР.

Материалы и методы

Клинический материал

Клинический материал был получен от пациентов амбулаторных отделений НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта и молодежного центра «Ювента», Санкт-Петербург, обратившихся к врачу с симптомами урогенитальной инфекции (зуд, выделения из половых органов, дизурия), а также пациентов, чьи партнеры имели симптомы урогенитальной инфекции. Участвовать в исследовании были приглашены мужчины и небеременные женщины в возрасте от 16 до 45 лет, не принимавшие антибиотики в течение последнего месяца. На всех пациентов были заполнены анкеты с вопросами о возрасте, сексуальном поведении, причине обращения к врачу, перенесенных в прошлом урогенитальных инфекциях. Соскобы эпителия цервикального канала у женщин и уретры у мужчин собирали в пластиковые пробирки объемом 5 мл (ELKAY, США), содержащие 1 мл транспортной среды (сахарозо-фосфатный буфер), затем транспортировали в лабораторию при

4 °С и до анализа замораживали до -70 °С. От каждого пациента был также взят мазок для анализа методом прямой микроскопии после окраски по Граму. Диагноз цервицита/уретрита ставили на основании клинической картины и данных прямой микроскопии (при количестве лейкоцитов в материале из цервикального канала > 10 при 1000-кратном увеличении и материале из уретры > 5).

Выделение *Chlamydia trachomatis* в культуре клеток McCoу

Клетки линии McCoу выращивали в пластиковых 75 см² матрасах (Sarstedt, США) при 36 °С в среде RPMI 1640 (ICN Pharmaceuticals, США) с добавлением 10 % сыворотки эмбрионов коров (ICN Pharmaceuticals, США), 20 mM HEPES (ICN Pharmaceuticals, США) и 2 mM глутамина (ICN Pharmaceuticals, США). Для культивирования хламидий клетки вносили в 96-луночные пластиковые планшеты (Sarstedt, США) в количестве ~10⁴ на лунку и инкубировали в течение 24 часов при 36 °С в 5 % CO₂ в CO₂-инкубаторе HERA cell (Heraeus, Германия). Затем среду удаляли, в лунки вносили по 0,2 мл клинического материала (каждую пробу тестировали в двух лунках) и центрифугировали планшеты при 1700 g в течение 1 часа в центрифуге BR 3.11 (Jouan, Франция). После этого пробы инкубировали при 36 °С в 5 % CO₂ в течение 2 часов, затем среду удаляли, добавляли в лунки по 0,2 мл инкубационной среды [среда RPMI 1640, содержащая 0,5 % глюкозы, 10 % сыворотки эмбрионов коровы, 25 мкг/мл ванкомицина (ICN Pharmaceuticals, США), 25 мкг/мл гентамицина (ICN Pharmaceuticals, США), 2,5 мкг/мл амфотерицина В (ICN Pharmaceuticals, США) и 1 мкг/мл циклогексимида (ICN Pharmaceuticals, США)]. После инкубации в течение 72 часов при 36 °С в 5 % CO₂ среду удаляли и фиксировали клетки 96 % этанолом в течение 10 минут, после чего промывали клетки фосфатно-солевым буфером и окрашивали видоспецифическими моноклональными антителами, мечеными флуоресцеином (*Chlamydia Direct IF*, BioMerieux, Франция). Визуализацию хламидийных включений проводили при 200-кратном увеличении с использованием инвертированного микроскопа Olympus CKX41 (Olympus, Япония).

Выделение нуклеиновых кислот

Выделение нуклеиновых кислот из клинических проб проводили с помощью комплекта реагентов NucliSens® Isolation Reagents (BioMerieux, Франция) в соответствии с инструкцией производителя. Для контроля эффективности выделения ДНК/РНК, а также контроля амплификации ПЦР и NASBA-Real-Time использовали внутренние контрольные образцы (ВКО), предусмотренные

в обеих амплификационных тест-системах. Оба ВКО вносили в каждую пробирку с клиническим материалом и в пробирки для отрицательного и положительного контролей непосредственно перед добавлением лизирующего раствора. В качестве отрицательного контроля использовали среду для транспортировки клинических проб, в положительный контроль добавляли рекомбинантные положительные контрольные образцы (ПКО), входящие в состав тест-систем ПЦР и NASBA-Real-Time. Таким образом, для обеих реакций амплификации — ПЦР и NASBA-Real-Time — готовили общие препараты нуклеиновых кислот из клинических образцов.

ПЦР

Для тестирования клинических образцов методом ПЦР использовали тест-систему «Ампли-Сенс *Chlamydia trachomatis*» с электрофоретической детекцией продуктов амплификации (ЦНИИ эпидемиологии, Россия), в которой в качестве мишени для амплификации используется фрагмент криптической плазмиды *C. trachomatis*. Анализ проводили в соответствии с инструкцией производителя.

NASBA-Real-Time

Для детекции *C. trachomatis* использовали универсальные реагенты – NucliSens® Basic Kit (BioMerieux, Франция) и реагенты, специфические для мишени – праймеры и флуоресцентно-меченые гибридизационные зонды, специфические для участка 16S рРНК *C. trachomatis*, рекомбинантные препараты ВКО и ПКО на основе РНК-содержащего MS2-фага, а также флуоресцентно-меченый зонд к ВКО (ЦНИИ эпидемиологии, Россия). Анализ клинических проб методом NASBA-Real-Time проводили в соответствии с инструкцией производителя. Реакцию NASBA с детекцией продуктов амплификации в режиме реального времени проводили в анализаторе NucliSens® EasyQ Analyser (BioMerieux, Франция). Интерпретацию результатов осуществляли согласно инструкции по применению тест-системы.

Результаты

Всего было обследовано 193 пациента – 156 женщин и 37 мужчин в возрасте от 16 до 42 лет (средний возраст 22,8 года). Большинство пациентов (145 или 75 %) обратились к врачу с жалобами на зуд, выделения из половых органов, дизурию, остальные 48 человек жалоб не имели: причинами их обращения к врачу служили выявление ИППП у партнера или желание обследоваться после перенесенной в прошлом урогенитальной инфекции. Диагноз цервицита/уретрита был поставлен 94 из 145 пациентов (65 %) с симптомами урогенитальной инфекции. Соскобы эпителия цервикального канала у женщин и уретры у мужчин исследовали методами КК, ПЦР и NASBA-Real-Time.

Результаты тестирования в разных группах пациентов представлены в табл. 1. Хламидийная инфекция была диагностирована у 27 из 145 пациентов (18,6 %) с симптомами урогенитальной инфекции. При этом амплификационными методами хламидии выявлялись в 1,4 раза чаще, чем методом КК. Из 94 пациентов, которые имели лабораторные признаки цервицита/уретрита, у 25 человек (26,6 %) были обнаружены хламидии. В этой группе всеми тремя методами возбудитель обнаруживался у 19 человек (20 %) и дополнительно с помощью МАНК — у 6 пациентов (6,3 %). Среди пациентов с различными жалобами, но без лабораторных признаков цервицита/уретрита (n = 51), хламидии были выявлены у двух пациентов (3,9 %) только методами ПЦР и NASBA-Real-Time. У двух из 48 пациентов (4,2 %), не имевших симптомов урогенитальной инфекции и признаков цервицита/уретрита, всеми тремя лабораторными методами также были обнаружены хламидии: оба пациента указали в анкете, что перенесли хламидийную инфекцию в прошлом.

Анализ результатов всех обследованных пациентов показал, что у 21 человека (11 %) хламидии обнаруживались всеми тремя методами — КК, ПЦР и NASBA-Real-Time. Дополнительно, у 8

Таблица 1

Выявление *Chlamydia trachomatis* в разных группах пациентов

Метод	Пациенты (n = 193)		
	С симптомами урогенитальной инфекции (n = 145)		Без симптомов (n = 48)
	с цервицитом/уретритом (n = 94)	без цервицита/уретрита (n = 51)	
Только КК	0	0	0
Одновременно КК/ПЦР/ NASBA	19 (20,2 %)	0	2 (4,2 %)
Только ПЦР/NASBA	6 (6,3 %)	2 (3,9 %)	0
Всего:	25 (26,6 %)	2 (3,9 %)	2 (4,2 %)

Чувствительность, специфичность, прогностическая значимость положительных и отрицательных результатов методов культуры клеток, ПЦР и NASBA

Метод	Чувствительность (%)	Специфичность (%)	Прогностическая значимость	
			положительных результатов (%)	отрицательных результатов (%)
КК	78,4	100	100	95,3
ПЦР	100	100	100	100
NASBA	100	100	100	100

пациентов, были обнаружены НК *C. trachomatis* с помощью ПЦР и NASBA-Real-Time. Во всех случаях результаты ПЦР и NASBA-Real-Time совпали друг с другом. В итоге наличие хламидийной инфекции можно считать установленным у 29 (15 %) пациентов. Таким образом, чувствительность обоих молекулярных методов равнялась 100 %, культурального — 78,4 %. Прогностическая значимость отрицательных результатов для ПЦР и NASBA-Real-Time в данной группе составила 100 %, для КК — 95,3 %. Специфичность, а также прогностическая значимость положительных результатов всех трех методов равнялась 100 % (табл. 2).

Обсуждение результатов

Инфекция мочеполовых органов, вызванная *C. trachomatis*, не имеет специфических клинических признаков и в значительном проценте случаев протекает бессимптомно, в связи с чем в постановке этиологического диагноза урогенитальной хламидийной инфекции ключевая роль отводится методам лабораторной диагностики.

В последние годы МАНК постепенно вытесняют другие методы, используемые в рутинной диагностике урогенитальной хламидийной инфекции, благодаря высокой чувствительности, специфичности, воспроизводимости и высокой пропускной способности. Проведенные Battle T. J. и соавт. [2] расчеты показали, что при использовании неамплификационных методов диагностики хламидийной инфекции (КК, ПИФ, ИФА-АГ) пропускается от 20 до 40 % случаев инфицирования *C. trachomatis*.

В нашей стране из всего спектра МАНК, используемых для выявления *C. trachomatis*, до последнего времени метод ПЦР был единственным. В то же время высокая аналитическая чувствительность ПЦР с электрофоретическим методом анализа продуктов амплификации и несоблюдением правил организации ПЦР-лаборатории часто ведут к получению ложно-положительных результатов. Это означает, что использование ПЦР как единственного лабораторного инструмента диагностики хламидийной инфекции может вести к диагностическим ошибкам. На данный момент в

отечественной практике общепринятым считается использование двух методов диагностики хламидийной инфекции, один из которых — ПЦР. Выбор второго метода пока никак не регламентирован и осуществляется, как правило, исходя из текущих возможностей диагностической лаборатории (чаще это метод ПИФ) или на основании существующих стереотипов, рассматривающих метод КК как идеальный метод подтверждения, другими словами — «золотой стандарт». Бесспорно, КК обладает специфичностью и прогностической значимостью положительных результатов, близкими к 100 %. Однако, как свидетельствуют результаты зарубежных исследований, например, мультицентрового сравнения амплификационных и неамплификационных тестов для выявления *C. trachomatis* на материале, полученном от более трех тысяч женщин, диагностическая чувствительность КК находится в пределах от 74,7 до 81,5 % [3]. Еще раньше, на материале, полученном от почти пяти тысяч женщин, было показано, что чувствительность ПИФ и ИФА-АГ, в свою очередь, по отношению к КК варьировала от 62 до 75 % [10]. В связи с этим представляется некорректным для подтверждения результатов высокочувствительного метода ПЦР использовать методы, имеющие меньшую чувствительность. В частности, в современных руководствах ведущей международной организации по контролю над заболеваниями CDC (Centers for Disease Control and Prevention) подчеркивается, что для подтверждения положительных результатов при диагностике хламидийной инфекции, полученных с использованием МАНК, не должны использоваться методы, обладающие более низкой чувствительностью, такие как КК, ПИФ или ИФА-АГ [5].

В работе Morge S. и соавт. [9] было показано, что аналитическая чувствительность теста на выявление 16S рПНК хламидий на основе метода NASBA на один-два порядка превышает аналитическую чувствительность теста на выявление криптической плазмиды *C. trachomatis* с применением метода ПЦР, поскольку даже в метаболически неактивных элементарных тельцах содержится порядка тысячи рибосом на клетку [1]. Аналогичные результаты были получены нами при сравнении предела детекции методов

NASBA-Real-Time и ПЦР (неопубликованные данные). При этом следует добавить, что метод NASBA-Real-time в полной мере соответствует и другим критериям, используемым при выборе дополнительного (подтверждающего) теста при ПЦР-диагностике хламидийной инфекции: другая мишень для амплификации (для ПЦР – фрагмент крипточеской плазмиды, для NASBA-Real-Time — фрагмент 16SpPHK), другой тип НК (для ПЦР — ДНК, для NASBA-Real-Time — РНК) и иной принцип амплификации (ПЦР — моноферментная термоциклическая реакция, NASBA-Real-Time — мультиферментная изотермическая амплификация) [8].

Полученные в данной работе результаты еще раз подчеркивают роль хламидийной инфекции в этиологии цервицита и уретрита. Показатель распространенности хламидийной инфекции среди пациентов с диагнозом цервицита/уретрита составил 26,6 %, что в несколько раз выше частоты выявления хламидий у пациентов с симптомами урогенитальной инфекции, но без цервицита/уретрита (3,9 %), а также у бессимптомных пациентов (4,2 %). В исследованной нами группе пациентов диагностическая чувствительность обоих амплификационных тестов оказалась одинаковой и выше, чем КК (100 и 78,4 %, соответственно), что позволило выявить дополнительное число инфицированных лиц. Таким образом, полученные нами результаты дают основание утверждать, что метод NASBA-Real-Time, обладающий высокой специфичностью и не уступающий в чувствительности методу ПЦР, может применяться в качестве дополнительного (подтверждающего) метода при диагностике урогенитальной хламидийной инфекции.

Литература

1. *An Q., Radcliffe G., Vassallo R., et al.* Infection with a plasmid-free variant of chlamydia related to *Chlamydia trachomatis* identified by using multiple assays for nucleic acid detection // *J. Clin. Microbiol.* — 1992. — Vol. 30. — P. 2814–2821.
2. *Battle T.J., Golden M.R., Suchland K.L., et al.* Evaluation of laboratory testing methods for *Chlamydia trachomatis* infection in the era of nucleic acid amplification // *J. Clin. Microbiol.* — 2001. — Vol. 39. — P. 2924–2927.
3. *Black C.M., Marrazzo J., Jonson R.E., et al.* Head-to-head multicenter comparison of DNA probe and nucleic acid amplification tests for *Chlamydia trachomatis* infection in women performed with an improved reference standard // *J. Clin. Microbiol.* — 2002. — Vol. 40. — P. 3757–3763.
4. *Deiman B., van Aarle P., Sillekens P.* Characteristics and applications of nucleic acid sequence-based amplification (NASBA) // *Mol. Biotech.* — 2002. — Vol. 20. — P. 163–179.
5. *Johnson R.E., Newhall W.J., Papp J.R., et al.* Screening tests to detect *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* infections // *Morbidity Mortality Weekly Reports.* — 2002. — Vol. 51 (RR-15). — P. 1–38.

6. *Leone G., van Schijndel H., van Gemen B., et al.* Molecular beacon probes combined with amplification by NASBA enable homogeneous, real-time detection of RNA // *Nucleic Acids Res.* — 1998. — Vol. 26. — P. 2150–2156.
7. *Mahony J.B., Song X., Chong S., et al.* Evaluation of the NucliSens Basic kit for detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* in genital tract specimens using nucleic acid sequence-based amplification of 16S rRNA // *J. Clin. Microbiol.* — 2001. — Vol. 39. — P. 1429–1435.
8. *McAdam A.J.* Discrepant analysis: how can we test a test? // *J. Clin. Microbiol.* — 2000. — Vol. 43. — P. 2027–2029.
9. *Morre S., Sillekens P., Jacobs M.V., et al.* RNA amplification by nucleic acid sequence-based amplification with an internal standard enables reliable detection of *Chlamydia trachomatis* in cervical scrapings and urine samples // *J. Clin. Microbiol.* — 1996. — Vol. 34. — P. 3108–3114.
10. *Newhall W.J., Johnson R.E., Delisle S., et al.* Head-to-head evaluation of five *Chlamydia* tests relative to a quality-assured culture standard // *J. Clin. Microbiol.* — 1999. — Vol. 37. — P. 681–685.
11. *Stary A.* Diagnosis of genital chlamydial infections in the era of amplification technologies // In: *Proceedings of the Fifth Meeting of the Society for Chlamydia Research* (Deak J. ed.). — Budapest: University of Szeged. — 2004. — P. 61–63.
12. *Weusten J.J., Carpay W.M., Oosterlaken T., et al.* Principles of quantification of viral load using Nucleic Acid Sequence-Based Amplification in combination with homogeneous detection using molecular beacons // *Nucleic Acids Res.* — 2002. — Vol. 30. — P. 6–26.

EVALUATION OF A REAL-TIME NUCLEIC ACID SEQUENCE-BASED AMPLIFICATION (NASBA) ASSAY FOR DIAGNOSIS OF UROGENITAL CHLAMYDIAL INFECTION

Shipitsyna E.V., Vorobyova N.E., Savicheva A.M., Sokolovsky E.V., Guschin A.E., Ryzhikh P.G., Shipulin G.A., Krotin P.N., Merculova L.V., Landina O.Y.

■ **Summary:** This study was aimed to evaluate a new real-time nucleic acid sequence-based amplification (NASBA-Real-Time) assay for diagnosis of urogenital *Chlamydia trachomatis* infection. A total of 193 patients aged 16 to 42 (mean age, 22,8 years) were examined, with most of them having symptoms of urogenital infection. Cervical and urethral swabs from women and men, respectively, were investigated with the use of cell culture method, polymerase chain reaction (PCR) and NASBA-Real-Time. *C. trachomatis* infection was diagnosed in 29 patients (15 %): in 21 patients – by all the three methods, whereas 8 samples were culture negative. Sensitivity of PCR and NASBA-Real-Time methods were 100 %, cell culture method – 78,4 %. Negative predictive value of PCR and NASBA-Real-Time was found to be 100 %, and that of cell culture – 95,3 %. Specificity as well as positive predictive values of all the three methods equaled 100 %. Thus, the new real-time NASBA-Real-Time assay was shown to be a very sensitive and specific test, which can be recommended as a confirmatory method for diagnosis of urogenital chlamydial infection.

■ **Key words:** *Chlamydia trachomatis*; 16S rRNA; NAAT; PCR; NASBA-Real-Time

© Д.Б. Фридман¹,
В.Ф. Беженарь¹, С.А. Повзун²,
Е.И. Левитина³

Военно-медицинская академия:

¹ кафедра акушерства и гинекологии
им. А.Я. Красовского и

² кафедра патологической анатомии,
Санкт-Петербург;

³ Институт скорой помощи

им. И.И. Джанелидзе, Санкт-Петербург

АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ СПОСОБОВ ПОЛУЧЕНИЯ БИОПТАТОВ ДЛЯ ГИСТОЛОГИЧЕСКОЙ ВЕРИФИКАЦИИ АДЕНОМИОЗА

■ В статье приведен сравнительный анализ в эксперименте гистологических методов диагностики аденомиоза. Установлено преимущество пункционной биопсии миометрия трансцервикальным доступом над трансабдоминальным, а также низкая эффективность резекционной и щипковой биопсии миометрия.

■ **Ключевые слова:** аденомиоз; диагностика аденомиоза; биопсийная диагностика

Актуальность исследования

Аденомиоз занимает третье место в структуре болезней женских половых органов. Считается, что в репродуктивном возрасте аденомиоз встречается у 20–25 % женщин [1, 2, 6], в препаратах после гистерэктомии — в 60–80 % [8, 12]. В структуре женского бесплодия аденомиоз занимает второе место после трубного фактора и составляет до 20 % среди прочих причин бесплодия [1]. Хронический болевой синдром, менометроррагия, бесплодие приводят к снижению качества жизни больных [3, 4]. Интерес к именно биопсийной диагностике заболевания обусловлен необходимостью гистологического подтверждения диагноза, а также невозможностью с помощью неинвазивных методов исследования выявить достоверные признаки наличия эндометриоидных очагов. В абсолютном большинстве случаев аденомиоз является операционной, а точнее — даже патологоанатомической находкой [5, 7]. Следует указать, что неустановленный или ошибочный диагноз на предоперационном этапе приводит к неправильной лечебной тактике, длительному течению и неблагоприятному исходу заболевания.

Материалы и методы исследования

С целью оценки безопасности и эффективности, отработки методов биопсийной диагностики было проведено экспериментальное исследование на удаленных по поводу лейомиомы матках ($n = 32$), из которых в 24 случаях (75 %) при патологоанатомическом исследовании был впоследствии установлен диагноз «аденомиоз». В данной группе препаратов моделировали выполнение трансцервикальной пункционной биопсии (ТЦПБ), трансабдоминальной пункционной биопсии (ТАПБ), резекционной биопсии эндометрия, щипковой биопсии миометрия.

Пункционную биопсию миометрия выполняли с помощью иглы для пункционной биопсии Bard-Monopty (Германия) с длиной режущей части 18 мм. Моделирование пункционной биопсии проводилось на 32 препаратах, из которых в 24 был впоследствии диагностирован аденомиоз.

С целью моделирования ТАПБ к удаленному препарату матки к наружной поверхности под прямым углом подводили биопсийную иглу и проводили ее активацию. При этом колюще-режущая часть биопсийной иглы проникала в миометрий. Далее, за счет автоматического поворота, режущая часть отсекала столбик ткани, который оказывался в специальном желобке в колюще-режущей части иглы. После этого иглу удаляли. Аналогично, но со стороны слизистой вскрытого препарата, моделировали ТЦПБ. Для того чтобы ткани эндометрия не попали в биоптат и не были расцене-

ны как эктопия, после получения столбика ткани от проксимального конца отсекали 5 мм (граница физиологической инвагинации эндометрия). Всего выполняли по 10 пункций из разных отделов со стороны серозного и слизистого слоев матки.

Для моделирования резекционной биопсии использовали резектоскоп Karl Storz (Германия). Моделирование резекционной биопсии проводили на 5 препаратах, из которых в 4 случаях впоследствии был диагностирован аденомиоз. Полость матки вскрывали, и остатки эндометрия удаляли для исключения попадания последних в резектат. Для имитации жидкостной среды матку помещали в емкость, содержащую 5 % глюкозу. При помощи угловой петли проводили забор участков ткани шириной и глубиной 5 мм и длиной 15–20 мм с задней, передней и боковой стенок полости матки. При резекции, с целью минимизации некротического теплового эффекта, использовали монополярный ток режущей формы максимальной мощности (250–280 Вт). Из каждого макропрепарата проводили забор 4 срезов. На той же группе макропрепаратов моделировали щипковую биопсию с использованием жестких щипцов Karl Storz (Германия). Всего забирали по 5 биоптатов из каждого макропрепарата.

Гистологические препараты готовили по стандартной методике с окраской срезов гематоксилином и эозином. Полученные препараты оценивали с помощью светового микроскопа JENAMED-2 (Германия).

Результаты исследования

Диагноз «аденомиоз» выставляли на основании визуализации при микроскопии эндометриоидных гетеротопий в толще миометрия (рис. 1) при обнаружении железистого или стромального компонентов либо при их сочетании.



Рис. 1. Эндометриоидные включения в миометрии. Железистый и стромальный компоненты. Микрофотография. $\times 200$, гематоксилин и эозин

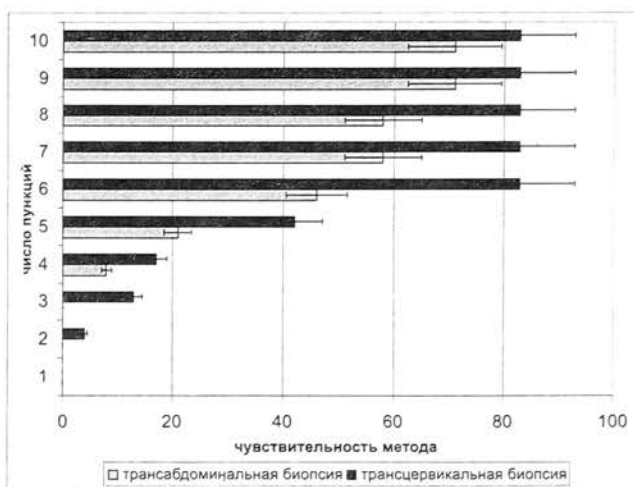


Рис. 2. Зависимость чувствительности мультифокальной трансбрюшинной и трансцервикальной биопсий от количества взятых биоптатов

Чувствительность пункционной биопсии определялась объемом пораженного миометрия, с одной стороны, и числом пункций – с другой. Сводные данные по полученным результатам приведены на рис. 2.

Исследование биоптатов миометрия, полученных при пункции матки со стороны брюшины (моделирование ТАПБ), показало более низкую диагностическую чувствительность методики по сравнению с трансцервикальной (см. рис. 2), что объясняется невозможностью диагностировать начальные формы аденомиоза за счет проникновения иглы со стороны серозного покрова и отсутствия в пунктате парабазальных слоев миометрия. Более того, под большим сомнением остается техническая возможность выполнения ТАПБ миометрия задней стенки и дна матки при лапароскопии, поскольку перпендикулярного положения иглы к поверхности стенки матки можно добиться только для передней поверхности и частично — дна.

Ни в одном случае как при трансцервикальной, так и при трансбрюшинной биопсии нами не было фиксировано сквозного прокола миометрия, что позволяет утверждать безопасность метода в плане перфорации матки.

В одном наблюдении в пунктате, полученном путем ТЦПБ удаленного препарата матки, были обнаружены железистые элементы в толще миометрия, но при патологоанатомическом исследовании всего препарата диагноз «аденомиоз» подтвержден не был. Данный случай мы не можем рассматривать как ложноположительный результат, поскольку скорее всего указанный факт связан с тем, что мелкий очаг эндометриоидной гетеротопии, случайно попавший в срез биопсийной иглы, не попал в срез микропрепаратов, изготавливаемых при исследовании материала после гистерэктомии.

Из рис. 2 видно, что при выполнении более чем 6-точечной биопсии чувствительность ТЦПБ растет незначительно. При математическом расчете моделирования 6-точечной биопсии хотя бы в одном препарате признаки аденомиоза были обнаружены у 20 (83 %), в двух — у 10 (42 %), в трех — у 4 (17 %), в четырех — у 2 (13 %), в пяти — у 1 (4 %), в шести — ни в одном препарате.

Использование методов щипковой и резекционной биопсии в нашем исследовании не позволило достоверно диагностировать аденомиоз. В случае с щипковой биопсией это было связано с малым объемом получаемой ткани (~0,125 см³) и невозможностью получения материала из глуболежащих слоев миометрия, что позволило бы исключить физиологическую инвагинацию эндометрия (глубина физиологической инвагинации — 1–2 мм). Невозможность дифференциальной диагностики между эндометриоидной инвазией и физиологической инвагинации с использованием щипковой биопсии ставит под сомнение вообще целесообразность использования метода в диагностике аденомиоза.

При резекционной биопсии, даже при мощности режущего тока 250–280 Вт, обеспечивающей снижение толщины зоны бокового некроза, термическое воздействие привело к тому, что 17 из 20 (85 %) препаратов были неинформативны ввиду теплового разрушения большей части получаемого биопсийного материала. Низкое качество получаемых препаратов не позволило положительно оценить возможность использования метода в диагностике аденомиоза.

Обсуждение результатов

Данные McCausland A.M., 1992, и Darwish A.M., 1999, указывают на возможность использования резекционной биопсии миометрия и достижения при этом чувствительности в 43–63 %. При этом авторы в 17 % отмечают возможность получения некачественных препаратов. Расхождение упомянутых результатов и результатов проведенного исследования может быть объяснено особенностями используемых технических средств и более глубоким забором материала (до 1,5 см), при котором зона краевого некроза составляет меньшее удельное значение от забираемого образца и появляется возможность оценки препарата. Однако те же авторы приводят данные о риске развития рубцовых сращений при использовании резектобиопсии, что делает данный метод неприменимым у бесплодных женщин. Те же исследователи указывают на возможность развития перфорации матки на протяжении, при этом особенно велик риск подобного осложнения в постменопаузе

при истончении стенки матки. Технические особенности метода позволяют рекомендовать его использование в качестве лечебно-паллиативной процедуры, но не диагностической.

Применение щипковой биопсии позволило диагностировать 38,3–64,7 % случаев аденомиоза [9, 10]. В то же время мы считаем затруднительным отличать физиологическую инвагинацию эндометрия от развития гетеротопной инвазии из-за малого объема получаемого материала при использовании щипковой биопсии. Возможным применением метода является диагностика аденомиоза при прицельном заборе гистологического материала из области устьев выводных протоков эндометриоидных желез, выявляемых при гистероскопии.

При выполнении исследования установлена безопасность применения ТЦПБ. Выполнение 6-ти точечной ТЦПБ биопсии позволило достичь чувствительности 83 %, при дальнейшем повышении числа точек забора материала рост чувствительности был незначительным. Таким образом, мы считаем возможным рекомендовать использование 6-ти точечной ТЦПБ как наименее травматичного и эффективного метода получения гистологического материала. Сравнительный анализ ТЦПБ и других биопсийных методик выявил преимущества первой, связанные как с большей чувствительностью (по сравнению с ТАПБ), так и с качеством получаемого гистологического материала (по сравнению с резекционной и щипковой биопсиями).

Выводы

1. Пункционная биопсия миометрия является безопасным методом исследования и позволяет получать гистологический материал, пригодный для дальнейшего исследования с целью диагностики аденомиоза.

2. Чувствительность 6-ти точечной трансцервикальной пункционной биопсии в диагностике аденомиоза достигает 83 %, дальнейшее увеличение числа биопсий приводит лишь к незначительному увеличению чувствительности.

3. Трансабдоминальная пункционная биопсия обладает меньшей чувствительностью по сравнению с трансцервикальной за счет невозможности диагностировать малые формы аденомиоза.

4. Эффективность щипковой биопсии миометрия не получила подтверждения в нашем исследовании. В диагностике аденомиоза данный метод можно рекомендовать лишь для прицельной биопсии в области устьев выводных протоков гетеротопных желез, выявляемых при гистероскопии.

5. При использовании резекционной биопсии миометрия 85 % препаратов были неинформативными ввиду теплового разрушения тканей, что в сочетании с возможными осложнениями не позволяет рекомендовать метод к использованию.

Литература

1. Адамян Л.В., Кулаков В.И. Эндометриозы. — М. — 1998. — 317 с.
2. Дамиров М.М. Аденомиоз: клиника, диагностика и лечение. — Тверь: Триада, 2002. — 294 с.
3. Казаков Б.И., Белоножкина Н.М. Качество жизни женщин, перенесших супрацервикальную ампутацию матки с иссечением слизисто-мышечного лоскута шейки матки и гистерэктомии, произведенных по поводу доброкачественных заболеваний матки // Актуальные вопросы оперативной гинекологии и репродукции человека: Материалы I кубанского конгресса по гинекологии. — Анапа. — 2001. — С. 195–197.
4. Костоева Л.Х. Качество жизни больных миомой матки и внутренним эндометриозом после гистерэктомии с односторонней аднексэктомией в позднем репродуктивном и менопаузальном возрасте: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М. — 2000. — 28 с.
5. Кудрина Е.А. Современные подходы к патогенезу, диагностике и лечению генитального эндометриоза: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М. — 1999. — 58 с.
6. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И. Эндометриоз: клинические и теоретические аспекты. — М.: Медицина, 1996. — 330 с.
7. Brosens J.A., Barker F.G. The role of myometrial needle biopsies in the diagnosis of adenomyosis // Fertility Strility. — 1995. — Vol. 63, N 6. — P. 1347–1349.
8. Cornillie F.I., Oosterlynk D., Lauweryns I.M., Koninckx P.R. Deeply infiltrating pelvic endometriosis: histology and clinical significance // Fertil. Steril. — 1990. — Vol. 53. — P. 978–983.
9. Darwish A.M., Makhlof A.M., Youssef A.A., Gadalla H.A. Hysteroscopic myometrial biopsy in unexplained abnormal uterine bleeding // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. — 1999. — Vol. 86. — P. 139–143.
10. Goswami A., Khemani M., Logani K.B., Anand R. Adenomyosis: diagnosis by hysteroscopic endomyometrial biopsy, correlation of incidence and severity with menorrhagia // J. Obstet. Gynaecol. Res. — 1998. — Vol. 24. — P. 281–284.
11. McCausland A.M. Hysteroscopic myometrial biopsy: its use in diagnosing adenomyosis and its clinical application // American Journal of Obstetrics and Gynaecology. — 1992. — Vol. 166. — P. 1619–1628.
12. Seidman J.D., Kjerulff K.H. Pathological findings from the Maryland Womens Health Study — practice patterns in the diagnosis of of adenomyosis // Int. J. Gyn. Path. — 1996. — N 15. — P. 217–221.

METHODS OF BIOPSY SPECIMEN RECEPTION FOR ADENOMYOSIS HISTOLOGIC VERIFICATION, ANALYSIS OF EFFICIENCY

Fridman D.B., Bejenar V.F., Povzun S.A., Levitina E.I.

■ **Summary:** The comparative experimental analysis of histologic methods of adenomyosis diagnosis is resulted. Advantage of puncture miometrial biopsy by transcervical access above transabdominal one, and also insufficient efficiency of resection and pinch miometrial biopsy are established.

■ **Key words:** adenomyosis; adenomyosis diagnosis; biopsy diagnosis

© А.М. Тайпурова

Государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург

КОМПЛЕКСНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ СОВРЕМЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ЖЕЛЕЗА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АНЕМИИ БЕРЕМЕННЫХ

■ В работе приводятся результаты сравнительного анализа эффективности лечения и переносимости препаратов железа у женщин, страдавших в период беременности железodefицитной анемией, с применением неионного соединения Fe (III) – Ферлатум (1-я группа) и ионного соединения Fe (II) – Сорбифер Дурулес (2-я группа). Более высокая переносимость и комплаентность трехвалентного железа в лечении анемии беременных, делает Ферлатум препаратом выбора для лечения этой категории женщин.

■ **Ключевые слова:** анемия беременных, лечение, протеин сукцинилатный комплекс трехвалентного железа

Введение

Железодефицитная анемия (ЖДА) — широко распространенное заболевание, встречающееся у 20–25 % населения. По данным Минздрава России, ежегодно регистрируют более 1 млн случаев анемии, 80 % из которых обусловлены дефицитом железа [1, 3].

Беременность и пуэрперальный период относятся в группу высокого риска по развитию ЖДА [4]. Вероятность перехода латентного дефицита железа при беременности и лактации в манифестную форму дефицита железа — ЖДА — очень велика. При этом вследствие обменных, волевических и гормональных нарушений повышен риск возникновения ряда акушерских осложнений, в частности гестоза, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, гипотонических кровотечений и т.д. [7, 8]. Резкое снижение иммунологической компетенции и угнетение иммунитета, а также нарушение тканевого метаболизма создают высокий риск развития гнойно-воспалительных осложнений и гипогалактии в послеродовом периоде у данной категории больных [2, 7].

При лечении ЖДА существуют три способа восстановления положительного баланса железа в организме:

1. Повышение содержания пищевого железа. Эта возможность устранения дефицита железа не рассматривается даже как альтернатива, так как поступление железа с пищей способно восполнить лишь суточную нормальную его потерю.

2. Парентеральное введение железа. Несмотря на явное преимущество в биодоступности и скорости устранения дефицита железа, парентеральный способ имеет много побочных проявлений (флебиты, венозный спазм, стенокардия, гипотония, аллергические реакции, постинъекционные абсцессы, развитие гемосидероза и т.д.).

3. Оральной введение железа. Является наиболее физиологическим и, в определенной степени, традиционным методом устранения дефицита железа. Вместе с тем оно также не лишено ряда недостатков.

При оценке терапевтического эффекта орального введения ферропрепаратов (ФП) необходимо учитывать как факторы, влияющие на всасывание железа, так и факторы, являющиеся причиной побочных проявлений. Различия в химической структуре ионных (солевых) и неионных ФП обуславливают не только принципиальные отличия процессов абсорбции железа, но и связанные с этим побочные эффекты.

Резорбция железа из ионных (солевых) соединений происходит в двухвалентной форме, поскольку трехвалентное железо в верхних отделах тонкой кишки образует труднорастворимые гидроксиды. В связи с этим современные солевые ФП представлены двухвалентными соединениями металла, основным из которых является железа сульфат [6].

Биохимические свойства солей железа (хорошая растворимость и высокая диссоциация в растворах) большие быстро ощу-

щают в виде металлического привкуса, отмечают темное окрашивание зубов и десен, в ряде случаев — запор, диарея, боли в животе и тошнота. Кроме того, в просвете кишечника соли железа могут взаимодействовать с компонентами пищи и лекарственными препаратами, что резко снижает абсорбцию железа. Для исключения подобного взаимодействия солевые ФП назначают натощак, но при этом повреждающее действие солей железа на слизистую оболочку кишечника усиливается. Даже такие неопасные последствия терапии соевыми ФП, как металлический привкус, окрашивание зубов и десен, диспепсические расстройства, резко снижают комплаентность (приверженность) к лечению беременных.

Таким образом, абсорбция железа организмом представляет собой один из важнейших факторов для определения ценности ФП для орального введения. Низкая абсорбция железа из-за взаимодействия с пищей, диетические ограничения (иногда почти невыполнимые у беременных), высокий процент побочных явлений и осложнений, а также недостаточная комплаентность к терапии соевыми ФП — все это потребовало пересмотра подходов к лечению ЖДА у беременных, разработки безопасных и эффективных средств коррекции дефицита железа.

Побочные явления при пероральном способе введения ФП, несмотря на их значительную терапевтическую эффективность в лечении ЖДА, заставляют исследователей продолжить поиски новых схем, комбинаций и режимов дозирования этой группы ФП.

Результатом подобных исследований явилось создание принципиально нового поколения ФП, химической основой которых является протеин-сукцинилатный комплекс трехвалентного железа (ПСК-Fe⁺⁺⁺) — стабильный комплексон, предотвращающий высвобождение свободных ионов железа [5, 6, 9, 10]. Одним из препаратов данной группы является Ферлатум («Italfarmaco», Италия).

Неионная химическая структура ПСК-Fe⁺⁺⁺ и активный транспортный механизм всасывания предохраняют организм от избытка свободных ионов металла (поскольку железо не подвергается окислению) и сохраняют физиологические процессы саморегуляции. При восстановлении положительного баланса железа его резорбция прекращается, подчиняясь принципу «обратной связи», что полностью исключает возможность передозировки и отравления.

В данном исследовании впервые проведен комплексный анализ эффективности и переносимости современного неионного препарата Ферлатум (железо-протеиновый комплекс) в сравнении с ионным ФП Сорбифер Дурулес (сульфат желе-

за) в лечении железодефицитной анемии у беременных женщин.

Материалы и методы

Клинико-биохимическое исследование эффективности препаратов железа проведено у 49 беременных женщин со сроком гестации от 12 недель с ЖДА легкой и средней степени, нуждающихся в лечении железосодержащими препаратами и не имеющих к ним противопоказаний.

Проводился специальный подбор наблюдаемых согласно протоколу исследования. Критериями включения являлись: гипохромная ЖДА легкой и умеренной степени (Hb < 109 г/л, но не < 80 г/л; ЦП < 0,85; сывороточное железо < 12 мкм/л; трансферрин — снижение ниже, чем на 15 %), возраст от 16 до 45 лет и согласие больных на включение в группу исследования. Критерии исключения: острые и хронические инфекционные заболевания, заболевания ЖКТ, почечная недостаточность, гипотиреоз, а также прием других препаратов железа, антацидов, аскорбиновой кислоты, H₂ ГБ. После рандомизации все женщины были разделены на 2 группы.

Пациенты I группы (30 женщин) получали Ферлатум, выпускаемый в виде питьевого раствора во флаконах по 15 мл, содержащего железо-протеин сукцинилат (800 мг, что эквивалентно 40 мг трехвалентного железа). Суточная доза составляла 2 флакона, которые назначали утром и вечером до еды.

Больные II группы получали Сорбифер Дурулес (19 женщин). Препарат выпускают в таблетках, покрытых оболочкой, которые содержат железо сульфат (100 мг элементарного железа) и кислоту аскорбиновую (60 мг). Сорбифер дурулес назначали в дозе 1 таблетка в день за 30–40 минут до еды.

Длительность лечения составила 56 дней.

Обследование, проведенное до начала исследования, включало сбор анамнеза и общеклиническое исследование. Клинический анализ крови с измерением уровня гемоглобина, подсчетом количества эритроцитов, определением цветового показателя, а также морфологическим исследованием эритроцитов выполняли в клинической лаборатории акушерско-гинекологической клиники Государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова. Уровень гемоглобина (Hb) капиллярной крови определяли унифицированным гемиглобинцианидным методом, а подсчет количества эритроцитов проводили в счетной камере Горяева под микроскопом.

Все показатели обмена железа определяли в клинической лаборатории медицинского центра

Таблица 1

Характеристика исходных нарушений обмена железа по группам

Показатели	I (Ферлатум)	II (Сорбифер)
n (человек)	30	19
Hb (г/л)	93,1 ± 2,4	95,1 ± 3,8
Эритроциты (10 ¹² /л)	3,20 ± 0,08	3,2 ± 0,1
Цветовой показатель	0,75 ± 0,02	0,76 ± 0,02
Сывороточное железо (мкмоль/л)	7,4 ± 0,9	7,6 ± 0,5
Трансферрин (г/л)	2,70 ± 0,06	2,80 ± 0,02
НТЖ (%)	12,2 ± 1,3	13,1 ± 0,4
Ферритин сыворотки (мкг/л)	10,6 ± 4,5	10,3 ± 2,5
ОЖСС	87,3 ± 4,7	85,1 ± 6,2

«ОЛМЕД». Концентрацию железа в сыворотке крови (СЖ) определяли колориметрическим методом без депротеинизации — набором реагентов IRON «E-FL» серии «Витал-Европа». Общую железосвязывающую способность сыворотки крови (ОЖСС) определяли методом с карбонатом магния набором реагентов IRON TIBC «E» серии «Витал-Е»; наборы данной серии скомпонованы в соответствии с международными требованиями. Ферритин сыворотки (ФС) определяли с помощью электрохемилюминесцентного иммуноанализа «ECLIA» на автоматическом анализаторе фирмы «Хоффманн-Ла Рош» — Элексис®1010. Насыщение трансферрина железом (НТЖ) является произвольной величиной и рассчитывается по формуле: $\text{НТЖ} = 100 \% (\text{СЖ}/\text{ОЖСС})$. Трансферрин определяли иммунодиффузным методом с моноспецифичной антисывороткой против трансферрина.

Статистическая обработка полученных результатов производилась в соответствии с общепринятыми методами медицинской статистики.

Результаты исследования

Из данных, приведенных в табл. 1, видно, что сформированные группы были однородными по тяжести анемии и выраженности нарушений обмена железа.

Перед назначением препаратов всем пациентам подробно объясняли схему их назначения. Наблюдение за пациентками осуществляли с интервалом 2 недели на протяжении 2 месяцев. Оценивали жалобы, общее состояние, лабораторные данные, наличие побочных эффектов.

Статистическая обработка полученного материала проводилась на ЭВМ IBM типа PC в программе Microsoft Excel (версия для Microsoft Windows-98). Достоверность различий определяли с помощью t-критерия Стьюдента для независимых и попарно связанных величин. Различия или динамика считались достоверными при $p < 0,05$.

У всех 49 наблюдавшихся пациенток на фоне терапии был получен благоприятный клинический эффект (табл. 2) и положительные сдвиги лабораторных показателей.

Из субъективных признаков в каждой из групп быстрее всего регрессировала одышка при физической нагрузке.

Среди объективных признаков быстрее всего регрессировала бледность слизистых оболочек, а дольше всего сохранялась бледность кожи. В целом у них имелась следующая последовательность регресса субъективных и объективных признаков анемии: одышка при физической нагрузке, бледность слизистых оболочек, тахикардия, головокружение, общая слабость и бледность кожи.

Таблица 2

Влияние исследуемых ферропрепаратов на клинические симптомы железодефицитной анемии

Симптомы	Частота выявления		Длительность сохранения симптомов (дни)	
	Ферлатум	Сорбифер	Ферлатум	Сорбифер
А. Субъективные				
Общая слабость	30 (100 %)	19 (100 %)	18,2 ± 1,2	17,5 ± 1,1
Головокружение	25 (83,3 %)	17 (89,5 %)	14,7 ± 0,7	15,1 ± 1,0
Б. Объективные				
Бледность кожи	30 (100 %)	19 (100 %)	21,7 ± 0,9	21,5 ± 0,8
Тахикардия	15 (50 %)	9 (47,4 %)	13,0 ± 0,7	13,7 ± 0,5
Бледность слизистых оболочек	30 (100 %)	19 (100 %)	9,3 ± 0,5	9,0 ± 0,6
Одышка при нагрузке	17 (56,7 %)	11 (57,9 %)	4,5 ± 0,9	7,9 ± 1,0 *

* $p < 0,05$

Таблица 3

Динамика уровня Hb (г/л) на фоне терапии ферропрепаратами

Группы	До лечения	Через 2 недели	Через 4 недели	Через 6 недель	Через 8 недель	Р за весь период лечения
I (Ферлатум)	93,1 ± 2,4	97,1 ± 2,9	102,2 ± 1,5	116,3 ± 3,1	119,8 ± 1,6	< 0,001
II (Сорбифер)	95,1 ± 3,8	98,3 ± 2,1	104,8 ± 1,2	111,3 ± 1,4	117,2 ± 1,2	< 0,001

Таблица 4

Динамика количества эритроцитов ($10^{12}/л$) на фоне терапии ферропрепаратами

Группы	До лечения	Через 2 недели	Через 4 недели	Через 6 недель	Через 8 недель	Р за весь период лечения
I (Ферлатум)	3,20 ± 0,08	3,40 ± 0,03	3,70 ± 0,07	3,80 ± 0,08	4,10 ± 0,06	< 0,001
II (Сорбифер)	3,2 ± 0,1	3,3 ± 0,03	3,50 ± 0,08	3,70 ± 0,06	3,80 ± 0,08	< 0,001

На фоне лечения оба препарата обеспечивали достоверное ($p < 0,001$) увеличение уровня гемоглобина и эритроцитов (табл. 3 и 4).

Скорость прироста гемоглобина была одинакова (от $0,47 \pm 0,29$ г/л/сут. для Ферлатума до $0,39 \pm 0,21$ г/л/сут. для Сорбифер Дурулес; $p > 0,1$). Несмотря на некоторые различия между группами по динамике уровня гемоглобина, этот прирост достоверно не различался на фоне приема ферропрепаратов ($p > 0,1$). Более существенные различия выявлены по приросту количества эритроцитов, который был наибольшим на фоне Ферлатума ($p < 0,05$), где он превышал динамику во второй группе (через 8 недель лечения). Динамика цветового показателя была значимой в обеих группах и заключалась в возрастании этого показателя на $0,06-0,10$.

Терапия препаратами железа в исследуемых группах беременных заметно улучшала феррокинетику показатели периферической крови (табл. 5).

В период приема любого препарата отмечалось достоверное и практически одинаковое ($p > 0,1$) увеличение уровня сывороточного железа в каждой группе, а также снижение уровня ОЖСС.

Изменения уровня трансферрина в группах были незначительны и достоверно не различались ($p > 0,1$). Прием Ферлатума сопровождался меньшей скоростью нарастания НТЖ, но при этом достигнута большая скорость прироста гемоглобина, что связано с быстрой утилизацией

железа в результате активного синтеза гемоглобина и быстрым освобождением трансферрина (апоферрина) несмотря на высокую скорость абсорбции железа в кишечнике.

Близкое рассуждение можно применить и к объяснению динамики ферритина.

Исследуемые железосодержащие препараты по-разному переносились больными. Хуже пациенты переносили терапию Сорбифер Дурулес. Так, на фоне его приема у 5 (26,3 %) человек отмечался металлический привкус во рту, у 6 (31,6 %) – боли в животе. Еще у одной пациентки отмечалась тяжесть в эпигастрии и тошнота, купировавшаяся перенесением приема препарата после еды.

Лучше переносился Ферлатум. В группе пациенток, принимавших этот препарат, у одной (3,3 %) в конце лечения отмечалось темное окрашивание стула, что совпало с планировавшейся отменой терапии.

Все сказанное можно схематично суммировать следующим образом (табл. 6).

Из табл. 6 наглядно видно, что наибольшим числом достоинств обладает Ферлатум. Правда, все, что касается обеспечения депо и состояния транспорта железа к тканям, то динамика (или ее отсутствие) этих показателей может рассматриваться как положительная лишь при сопоставлении со скоростью нарастания гемоглобина. Можно предположить, что быстрая утилизация железа в качестве субстрата гемопоэза сопряжена с замед-

Таблица 5

Динамика показателей феррокинетики за время лечения железодефицитной анемии различными ферропрепаратами

Показатель	Исходное		Через 4 недели		Через 8 недель	
	Ферлатум	Сорбифер	Ферлатум	Сорбифер	Ферлатум	Сорбифер
СЖ (мкмоль/л)	7,4 ± 0,9	7,6 ± 0,5	15,6 ± 0,6	12,3 ± 0,9	16,9 ± 0,5	14,6 ± 1,2
T (г/л)	2,70 ± 0,06	2,80 ± 0,04	2,70 ± 0,08	2,80 ± 0,02	2,80 ± 0,03	2,80 ± 0,02
НТЖ (%)	12,2 ± 1,3	13,1 ± 0,4	18,0 ± 1,2	21,0 ± 1,4	28,0 ± 1,7	32,0 ± 0,7
Фс (мкг/л)	10,6 ± 4,5	10,3 ± 2,5	19,6 ± 4,2	17,8 ± 2,2	25,7 ± 3,1	28,3 ± 5,2
ОЖСС (мкмоль/л)	87,3 ± 4,7	85,1 ± 6,2	81,7 ± 4,8	79,1 ± 4,9	72,2 ± 5,1	74,2 ± 4,5

Таблица 6

Преимущества каждого из изученных препаратов

Показатель	Ферлатум	Сорбифер Дурулес
Переносимость	++	±
Клиническая эффективность	+	+
Скорость нарастания Hb	++	++
Прирост количества эритроцитов	+	±
Прирост сывороточного железа	++	++
Прирост НТЖ	+	+
Прирост Фс	+	+
Снижение ОЖСС	++	++
+ — некоторое преимущество; ++ — наличие преимущества по данному показателю; ± — можно рассматривать как преимущество при использовании определенных рассуждений		

ленной положительной динамикой показателей его транспорта и накопления.

Выводы

1. Исследуемые ферропрепараты Ферлатум и Сорбифер Дурулес обеспечивают регресс клинических симптомов железодефицитной анемии и быстрое нарастание уровня гемоглобина.

2. Среди больных, принимавших Ферлатум, практически не было отмечено побочных эффектов, что позволяет говорить о его хорошей переносимости; Сорбифер Дурулес переносится несколько хуже, что, однако, при использованной схеме терапии, не потребовало отмены препарата.

3. При интегральной оценке эффективности в процессе лечения, стойкости достигнутого эффекта и переносимости преимуществами обладает неионный препарат Ферлатум (железо-протеиновый комплекс).

Литература

1. Бурлев В.А., Павлович С.В. Железодефицит у беременных (обзор литературы). // Пробл. репрод. 2002; 4: 29–33.
2. Казюкова Т.В., Самсыгина В.А., Калашикова Г.В. и др. Новые возможности ферротерапии железодефицитной анемии. // Клин. фармакол. и тер. 2000; 2: 88–91.
3. Шехтман М.М. Железодефицитная анемия и беременность. // Гинекология 2000; 6: 164–172.
4. Джаманова К.Б. Патогенетические механизмы развития анемии беременных. // Акуш. гин. перинат. 2000; 2: 24–28.
5. Cremonesi R, Caramazza I. Chemical and biological characterization of iron-protein succinylate (ITF 282). // Int. Journ. Of Clin.

Pharmacol. Ther and Toxicol. 1993; 31(1): 40–51.

6. Caramazza I., Anndriuoli G., Scagnol I., Del Soldato P. Comparison of anti-anaemic effects of iron-protein succinylate (ITF 282) and Ferrous Sulphate in the rat. // Drugs Exprt Clin res., 1990, XVI (7): 333–42.
7. Haram K. Iron supplementation in pregnancy – evidence and controversies. // Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2001; 80: 683–88.
8. Kartikasari A.E., Georgiou N.A., Visseren F.L. et al. Intracellular labile iron modulates adhesion of human monocytes to human endothelial cells. // Arterioscler Tromb Vasc Biol. 2004; 24(12): 2257–62.
9. Pagella P.G., Bellavite O., Agazzino S., Doni G.C. Pharmacological and toxicological studies on an iron succinyl-protein complex (ITF 282) for oral treatment of iron deficiency anemia. // Arzheim-Forsch/Drug Res. 1994; 43(II): 952–8.
10. Forster R. Iron-protein succinylate: preclinical safety assessment. // Int. Journ. Of Clin. Pharmacol. Ther and Toxicol. 1993; 31(2): 53–60.

THE COMPLEX ANALYSIS OF EFFICIENCY AND COMPLIANCE OF MODERN FERRUM MEDICATION FOR TREATMENT OF ANEMIA IN PREGNANT WOMEN

Tayurova A.M.

■ **Summary:** There were analysed the results of treatment efficiency and compliance of Ferrum medication in pregnant women with anemia using non-ionic compounds Fe (III) — Ferlatum (1st group) and ionic compounds Fe (II) — Sorbiferdurules (2nd group). Compounds of Fe (III) were more compliant in treatment of anemia making Ferlatum the medication of choice in treatment of anemia during pregnancy.

■ **Key words:** anemia in pregnancy, treatment, protein succinylate, Fe (III)

© М.И. Ярмолинская,
М.А. Тарасова

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

ГОРМОНАЛЬНАЯ ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ У ЖЕНЩИН С ПОСТОВАРИОЭКТОМИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ И АБЛЯЦИЕЙ ЭНДОМЕТРИЯ

■ Целью исследования явилась оценка эффективности и переносимости гормональной заместительной терапии с применением препарата «Фемостон 1/5» у женщин с постовариоэктомическим синдромом, перенесших абляцию эндометрия. Обследовано 37 пациенток в возрасте от 47 до 52 лет с постовариоэктомическим синдромом средней и тяжелой степени выраженности, которым в связи с рецидивирующей гиперплазией эндометрия и неэффективностью медикаментозной терапии выполнены билатеральная аднексэктомия и абляция эндометрия. В течение от 1,5 до 2,5 лет после оперативного лечения проводилась комбинированная эстроген-гестагенная заместительная терапия с использованием препарата «Фемостон 1/5». Показана высокая эффективность терапии для купирования проявлений постовариоэктомического синдрома и отсутствие ее влияния на состояния эндометрия.

■ **Ключевые слова:** гормональная заместительная терапия; постовариоэктомический синдром; абляция эндометрия

Гормональная заместительная терапия (ГЗТ) является основным методом лечения проявлений постовариоэктомического синдрома [1]. Частота применения ГЗТ существенно отличается в разных странах. В США число женщин перименопаузального возраста, применяющих ГЗТ, достигает 30–40 %, в Австралии — 28 %, в странах Европы колеблется от 12 до 22 %, в Британии составляет менее 12 % [5, 6]. Столь выраженные различия в частоте использования гормональной заместительной терапии связаны как с отношением к ней медицинских работников, так и с мнением женщин. Около 20–30 % женщин после назначения ГЗТ так и не начинают прием препаратов. Через год использования гормональной заместительной терапии ее применение продолжают не более 30–35 %. Прекращение приема ГЗТ наиболее часто связано с побочными эффектами: кровянистыми выделениями, тошнотой, головными болями или озабоченностью относительно возрастания риска рака и тромбофилических осложнений при длительном приеме препаратов [3, 4]. Индивидуальный подход к выбору режима гормональной терапии, дозы и пути введения препаратов позволяет не только обеспечить оптимальную клиническую эффективность и безопасность ГЗТ, но и минимизацию побочных эффектов. На выбор метода ГЗТ влияют многие факторы, в том числе фаза климактерия, наличие или отсутствие матки, особенности гинекологического и соматического статуса пациентки и наличия факторов риска тромбофилии и остеопороза.

В последние годы в лечении гиперпластических процессов эндометрия широко применяется метод абляции (удаления) эндометрия с помощью лазерной или электрической деструкции. В отличие от медикаментозных способов терапии метод обеспечивает быстрое и эффективное воздействие на эндометрий и прекращение кровотечений. По сравнению с гистерэктомией метод абляции отличается меньшей инвазивностью и снижением риска операционных и анестезиологических осложнений. При рецидивирующей гиперплазии эндометрия и отсутствии эффекта от консервативной терапии в ряде случаев проводится лечение, включающее абляцию эндометрия и двустороннее удаление яичников. Пациентки, перенесшие такие вмешательства, нуждаются в ГЗТ в связи с развивающимся у них постовариоэктомическим синдромом. Проблема применения ГЗТ после проведения абляции эндометрия в литературе практически не освещена.

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности ГЗТ с применением препарата «Фемостон 1/5» и его влияния на эндометрий у женщин с постовариоэктомическим синдромом и абляцией эндометрия.

Материалы и методы

В исследование включены 37 женщин в возрасте от 47 до 52 лет (средний возраст составил $49,5 \pm 2,5$), соответствовавших следующим критериям включения и исключения.

Критерии включения:

- возраст от 45 до 55 лет;
- наличие постовариозектомического синдрома средней и тяжелой степени тяжести;
- выполненная билатеральная аднексэктомия с абляцией эндометрия;
- наличие маммографии, выполненной не более чем за 3 месяца перед назначением ГЗТ и отсутствие признаков злокачественных новообразований молочных желез;
- индекс массы тела ≤ 35 перед назначением ГЗТ;
- мазок с поверхности шейки матки и цервикального канала на онкоцитологию — класс I–II.

Критерии исключения:

- атипическая гиперплазия или рак эндометрия по данным гистологического исследования;
- заболевания печени с клинически значимыми отклонениями лабораторных показателей;
- гормональнозависимые онкологические заболевания;
- порфирия;
- тромбоэмболические заболевания;
- клинически значимые нарушения лабораторных показателей свертывающей системы крови;
- не поддающаяся терапии артериальная гипертония;
- системная красная волчанка;
- некомпенсированные заболевания щитовидной железы;
- сахарный диабет I-го типа;
- психиатрические заболевания.

Все пациентки обратились с жалобами на постовариозектомический синдром средней и тяжелой степени выраженности. В анамнезе у больных отмечалась рецидивирующая гиперплазия эндометрия, по поводу которой они неоднократно получали курсы терапии прогестагенами, производными 19-нортестостерона, длительностью от 4 до 6 месяцев без стойкого эффекта. На фоне проводимого лечения 37 % больных отмечали межменструальные кровянистые выделения, у 65 % пациенток была зафиксирована прибавка веса (у 9 из них — более 10 кг за 6 месячный курс лечения). Кроме того, у 38 % женщин наблюдалось нагрубание молочных желез; у 23 % — диспептические явления; у каждой третьей — депрессия, сонливость, утомляемость, у 9 % — жалобы на головную боль.

У всех больных в связи с неэффективностью и плохой переносимостью гормональной терапии рецидивирующей гиперплазии эндометрия выполнено комбинированное эндохирургическое лечение: гистероскопия с абляцией эндометрия и лапароскопия с билатеральной аднексэктомией. При гистологическом исследовании эндометрия

перед оперативным лечением у 26 больных выявлена железистая гиперплазия эндометрия, у 11 — железисто-кистозная гиперплазия эндометрия. Следует отметить, что в 17 случаях гиперплазия эндометрия сочеталась с полипами эндометрия. По результатам гистологического исследования яичников у 24 женщин были выявлены серозные кисты яичников, в 13 случаях обнаружен текаматоз. У 16 больных диагностированы интрамурально-субсерозной формы миомы матки с диаметром узлов от 1 до 2,8 см. Во время лапароскопии консервативная миомэктомия не проводилась.

Все пациентки обратились в течение 1,5–6 месяцев после оперативного лечения с жалобами, характерными для постовариозектомического синдрома: приливы, потливость, нарушение сна, эмоциональная лабильность, сухость во влагалище, диспареуния. Перед назначением гормональной терапии проводилось стандартное обследование, включающее маммографию, мазок с поверхности шейки матки и цервикального канала на онкоцитологию, трансвагинальное УЗИ органов малого таза, остеоденситометрию; выполнялись коагулограмма, биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, билирубин, холестерин, сахар).

Эффективность проводимой терапии оценивалась по выраженности проявлений постовариозектомического синдрома. Контроль за состоянием эндометрия на фоне проводимой ГЗТ осуществляли с помощью трансвагинального ультразвукового исследования.

Обсуждение результатов

Постовариозектомический синдром у обследованных пациенток проявлялся частыми приливами (более 15 в сутки), потливостью, выраженной эмоциональной лабильностью, нарушением сна, что соответствовало его средней и тяжелой степени тяжести. Число приливов в течение суток у 78 % женщин составляло 15–25, а у 22 % — превышало 25. У 11 (29,7 ± 7,5 %) пациенток наблюдались сухость во влагалище, диспареуния, недержание мочи при напряжении. 14 (37,8 ± 8 %) женщин указывали на болезненность в области суставов верхних и нижних конечностей, 19 (51,4 ± 8,2 %) больных беспокоили боли в позвоночнике. Измерение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) в поясничном отделе позвоночника и в проксимальном отделе бедренной кости и отдельных его зонах (шейка, область Варда, большой вертел) выполнено методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии («Lunar», США). Результаты оценивались в величинах стандартного отклонения (SD) от нормальных показателей пиковой костной массы (Т-критерий) здоровых

лиц соответствующего пола. На основании проведенной остеоденситометрии у 21 пациентки значения МПКТ находились в пределах нормы (Т-критерий ≥ -1 SD). У 16 ($43,2 \pm 8,1$ %) женщин был выявлен остеопенический синдром, в т.ч. у 13 больных остеопения ($-2,5$ SD \leq Т-критерий ≤ -1 SD) и у 3 — остеопороз (Т-критерий $\leq -2,5$ SD).

Таким образом, все пациентки имели показания для назначения гормональной заместительной терапии. На основании проведенной маммографии у 26 больных ($70,3 \pm 7,5$ %) был установлен диагноз диффузного фиброаденоматоза молочных желез, у 8 женщин ($21,6 \pm 6,8$ %) по результатам обследования патология не обнаружена, у 3 больных выявлена фиброзно-кистозная форма мастопатии, которая в соответствии с рекомендациями маммолога не требовала хирургического лечения. При оценке индекса массы тела у 9 женщин отмечен избыток массы тела, у 3 пациенток установлен диагноз ожирение 1-й степени. Данному контингенту больных перед применением ГЗТ проводилась проба на толерантность к глюкозе (ПТГ), выполнялась липидограмма и УЗИ печени. На основании результатов ПТГ у 4 пациенток было отмечено нарушение толерантности к глюкозе, у 2 — выявлен сахарный диабет 2-го типа. В дальнейшем ведение таких пациенток осуществлялось совместно с эндокринологом. ГЗТ проводилась на фоне гипокалорийной диеты.

При обследовании у 15 женщин ($40,5 \pm 8,1$ %) была отмечена вегетососудистая дистония по гипертоническому типу, у 6 больных ($16,2 \pm 6,1$ %) — гипертоническая болезнь 1-й степени. Все женщины проконсультированы терапевтом, пациенткам с гипертонической болезнью подобрана базовая гипотензивная терапия.

После проведенного консультирования и клинико-лабораторного обследования пациенткам была назначена гормональная заместительная терапия препаратом «Фемостон 1/5» (Solvay Pharmaceuticals), в состав которого входит 1 мг микронизированного 17 β -эстрадиола и 5 мг дидрогестерона. Препарат «Фемостон 1/5» является

монофазным и предназначен для непрерывной ГЗТ [2]. Период наблюдения больных на фоне ГЗТ составил от 1,5 до 2,5 лет. 7 пациенткам ($18,9 \pm 6,4$ %), в связи с выраженностью остеопенического синдрома, дополнительно на фоне ГЗТ «Фемостон 1/5» назначали терапию бифосфонатами, препаратами Ca и витамина D3.

Женщин приглашали на повторные осмотры через 1 месяц после назначения ГЗТ, затем через 3 месяца и в дальнейшем 1 раз в полгода. При каждом визите оценивали степень выраженности постовариоэктомического синдрома, переносимость ГЗТ, отсутствие кровянистых выделений. Лабораторное обследование на фоне проводимой терапии включало исследование коагулограммы и биохимического анализа крови в динамике (обычно с интервалом через 6 месяцев), мазок на онкоцитологию раз в год, оценку состояние молочных желез (бимануальное исследование, по показаниям выполняли УЗИ и маммографию).

На фоне проводимой ГЗТ отмечалось купирование проявлений постовариоэктомического синдрома (табл. 1). Через месяц терапии наблюдалось достоверное увеличение числа женщин, которые не предъявляли жалоб на приливы или имели менее 15 приливов в течение суток. Число женщин, имеющих более 25 приливов за сутки, достоверно уменьшилось. Через 3 месяца большинство женщин (89 %) не имели приливов, у 4 пациенток отмечался постовариоэктомический синдром легкой степени тяжести.

Наличие интактной матки, даже после выполненной абляции эндометрия, требует обязательного включения в состав гормональной заместительной терапии прогестагенного компонента. Прогестагенный компонент в препарате «Фемостон 1/5» — дидрогестерон — в постоянной дозе 5 мг эффективно предотвращает пролиферацию эндометрия, поддерживает эндометрий в состоянии атрофии и препятствует развитию гиперпластических процессов на фоне применения 17 β -эстрадиола. Кроме того, благодаря отсутствию андрогенной активности дидрогестерона

Таблица 1

Эффективность купирования приливов на фоне ГЗТ (n = 37)

Число приливов за сутки	До ГЗТ n (M \pm m %)	На фоне ГЗТ			
		Через 1 месяц n (M \pm m %)	Через 3 месяца n (M \pm m %)	Через 6 месяцев n (M \pm m %)	Через 1 год n (M \pm m %)
Нет	0	13 (35,1 \pm 7,8 %) **	33 (89,2 \pm 5,1 %) ***	35 (94,6 \pm 3,7 %)	37 (100 %)
< 15	0	24 (64,9 \pm 7,8 %) **	4 (10,8 \pm 5,1 %)	2 (5,4 \pm 3,7 %)	0
15–25	29 (78,4 \pm 6,8 %)	0	0	0	0
> 25	8 (21,6 \pm 6,8 %)	0*	0	0	0

* — $p < 0,01$;
 ** — $p < 0,001$ по сравнению с показателем до лечения;
 *** — $p < 0,001$ по сравнению с показателем через 1 месяц лечения

Частота побочных эффектов ГЗТ

Побочные эффекты	Через 1 месяц n (M ± m %)	Через 3 месяца n (M ± m %)	Через 6 месяцев n (M ± m %)	Через 1 год n (M ± m %)
Кровянистые выделения из половых путей	0	0	0	0
Мастодиния	8 (21,6 ± 6,8 %)	3 (8,1 ± 4,5 %)	0	0
Диспептические явления	0	0	0	0
Увеличение веса	0	0	0	5 (13,5 ± 5,6 %) *

* — $p < 0,05$ по сравнению с показателем до лечения

и низкой дозе 17β-эстрадиола, при применении «Фемостон 1/5» отмечается минимальная частота побочных эффектов, свойственных эстроген-гестагенным препаратам (табл. 2).

У всех больных на фоне проводимого лечения наблюдалась стабильная аменорея. Ни в одном случае при применении препарата «Фемостон 1/5» в течение 1,5–2,5 лет не было отмечено появления кровянистых выделений. Толщина эндометрия по данным интравагинального УЗИ на фоне проводимой ГЗТ находилась в диапазоне от 2 до 4 мм. На основании результатов УЗИ органов малого таза не установлено роста миоматозных узлов.

Благодаря низкой дозе эстрогенного компонента (17β-эстрадиола 1 мг) мастодиния на фоне проводимой терапии в первый месяц приема отмечалась у 8 пациенток, через 3 месяца применения ГЗТ — только у 3 больных. Диспептических явлений не наблюдалось ни у одной из женщин. Показатели артериального давления на фоне ГЗТ у пациенток с гипертонической болезнью находились в целевых пределах на фоне базовой гипотензивной терапии и не превышали норму у других пациенток. Следует отметить, что незначительное увеличение веса (до 3,5 кг) на фоне проводимой ГЗТ было отмечено только у 5 больных, у остальных женщин вес оставался практически без изменений.

Заключение

Двустороннее удаление яичников у женщин перименопаузального возраста приводит к развитию постовариоэктомического синдрома, преимущественно средней и тяжелой степени тяжести. Пациенткам с постовариоэктомическим синдромом, перенесшим абляцию эндометрия, показана комбинированная эстроген-гестагенная заместительная терапия, обеспечивающая лечение постовариоэктомического синдрома и профилактику гиперплазии эндометрия. Препарат

«Фемостон 1/5» быстро и эффективно устраняет вазомоторные проявления постовариоэктомического синдрома и не вызывает пролиферации эндометрия. На фоне применения препарата наблюдается низкая частота побочных эффектов.

Литература

1. Кулаков В.И., Юренина С.В., Майчук Е.Ю. Постовариоэктомический синдром. — М., 2003. — 19 с.
2. Фемостон 1/5 (монофазный режим). — М.: Solvay Pharma, 2002. — 44 с.
3. Armstrong K., Popic S., Guerra C., Ubel P.A. Beliefs about breast cancer risk and of postmenopausal hormone replacement therapy. *Med Decis Making* 2000; 20: 308–13.
4. Lomranz J., Becker D., Eyal N. et al. Attitudes towards hormone replacement therapy among middle-aged women and men // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* — 2000. — Vol. 93. — P. 199–203.
5. Mattson L., Stadberg E., Milson I. Management of hormone replacement therapy: the Swedish experience // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* — 1996. — Vol. 64, Suppl. 1. — P. 3–5.
6. Rabin D.S., Cipparrone N., Linn E.S., Moen M. Why menopausal women do not want to take hormone replacement therapy. *Menopause* 1999; 6: 61–7.

HORMONE REPLACEMENT THERAPY IN WOMEN WITH POSTOVARIECTOMY SYNDROME AND ENDOMETRIAL ABLATION

Yarmolinskaya M.I., Tarasova M.A.

■ **Summary:** The aim of the study was to estimate the efficacy and tolerance of hormone replacement therapy using Femoston 1/5 in women with postovariectomy syndrome who had undergone endometrial ablation. We examined 37 patients aged 47–52 years suffering from moderate and severe postovariectomy syndrome. All of them underwent endometrial ablation and bilateral adnexectomy due to recurrent endometrial hyperplasia and lack of effect from conservative therapy. During 1,5–2,5 years after operative treatment they received combined oestrogen-gestagen replacement therapy using Femoston 1/5. This preparation was shown to be highly effective for reduction of clinical presentations of postovariectomy syndrome. No influence on endometrial state was found.

■ **Key words:** hormone replacement therapy; postovariectomy syndrome; endometrial ablation

© И.Е. Зазерская¹, А.В. Дячук²,
Д.А. Ниаури³, В.Г. Яковлев¹,
Л.А. Александрова¹

¹Государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург;

²ЦМСЧ № 122, Санкт-Петербург;

³НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта, Санкт-Петербург

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У ЖЕНЩИН В РАННЕМ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ ПОСЛЕ НАСТУПЛЕНИЯ МЕНОПАУЗЫ ЕСТЕСТВЕННЫМ ПУТЕМ И В РЕЗУЛЬТАТЕ ОВАРИОЭКТОМИИ

■ В последние годы внимание исследователей привлечено к изучению роли нарушений кальциевого гомеостаза в развитии не только остеопороза, но и остеоартроза, артериосклероза, артериальной гипертензии, деменции. Указанные заболевания, наряду с остеопорозом, являются наиболее часто встречающимися у лиц пожилого возраста. Данную патологию предложено определять как «болезни, обусловленные дефицитом эстрогенов», «кальций-дефицитные» болезни. Одной из актуальных проблем остается определение патогенетической взаимосвязи между метаболическими нарушениями в постменопаузе и разнообразной соматической патологией, возникающей в данный период времени. Целью настоящего исследования явилось изучение частоты встречаемости, степени выраженности климактерических симптомов и экстрагенитальных заболеваний в зависимости от МПКТ у женщин с одинаковой длительностью эстрогендефицитного состояния после вступления в естественную и хирургическую менопаузы. Обследованы и включены в I группу исследования 120 женщин в естественной постменопаузе в возрасте от 44 до 54 лет (средний возраст $52,5 \pm 0,4$ лет), во II группу — 80 женщин после билатеральной овариоэктомии в возрасте от 38 до 52 лет (средний возраст $46,2 \pm 2,3$ лет). Выявлено, что качество жизни у женщин, вступивших в менопаузу после выполнения билатеральной овариоэктомии отличается в худшую сторону от качества жизни у женщин в естественной постменопаузе. Выявлена определенная взаимосвязь между степенью выраженности ряда климактерических симптомов, интенсивностью болевого синдрома в костно-мышечной системе, распространенностью экстрагенитальных заболеваний и уровнем МПКТ.

■ **Ключевые слова:** постменопауза; овариоэктомия; кальций-дефицитные болезни; качество жизни

Качество жизни — оптимальное состояние, при котором психоэмоциональные, физические и социальные аспекты жизни человека не подвержены влиянию заболевания или лечения. Дефицит половых стероидов, возникающий в постменопаузальном периоде, вызывает функциональные изменения во всех гормональнозависимых органах, часто приводящих к развитию заболеваний. Принято выделять ранние, средневременные и поздние постменопаузальные симптомокомплексы в зависимости от длительности существования эстрогендефицитного состояния. Однако часто эти временные рамки перекрываются. Так, у 5 % женщин нейровегетативные и психоэмоциональные симптомы сохраняются даже через 20 лет после менопаузы [16]. В то же время метаболические нарушения обменноэндокринного комплекса у ряда больных проявляются в первые годы возникновения гипопостменопаузии. Климактерический синдром (КС) у женщин, вступивших в менопаузу в результате хирургического вмешательства, по сравнению с естественной менопаузой чаще проявляется в средней и тяжелой форме, в нем доминируют психоэмоциональные жалобы и ранняя манифестация симптомов со стороны урогенитального тракта, метаболические нарушения [2, 8, 9]. Дефицит половых гормонов оказывает прямое и опосредованное влияние на кальций-фосфор-магниевый обмен и ремоделирование костной ткани. В частности, в предыдущей нашей работе показано, что снижение минеральной плотности костной ткани (МПКТ), соответственно остеопении и остеопорозу (ОП) в поясничном отделе скелета, в 2 раза чаще встречается у женщин с постовариоэктомическим синдромом (СПОЭ), чем у женщин в постменопаузе, в бедре — в 2,8 раза чаще, в дистальном отделе предплечья — в 2,3 раза, несмотря на одинаковую длительность эстрогендефицитного состояния и даже более молодой возраст участниц первой группы [1]. В том же исследовании показано, что спустя 4–5 лет после овариоэктомии сохраняется высокая скорость костного метаболизма с превалированием остеорезорбции, о чем свидетельствует однонаправленность изменений биохимических маркеров, характеризующих минеральный и костный обмены. Так же в последние годы внимание исследователей привлечено к изучению роли нарушений кальциевого гомеостаза в развитии не только остеопороза, но и остеоартроза, артериосклероза, артериальной гипертензии, деменции [3, 5, 6]. Указанные заболевания, наряду с остеопорозом, являются наиболее часто встречающимися у лиц пожилого возраста. Данную патологию предложено определять как «болезни, обусловленные дефицитом эстрогенов», «кальций-дефицитные» болезни. [3]. Однако в многогранной проблеме постменопаузального симптомокомплекса много спорных и нерешенных вопросов. Прежде всего, это определение патогене-

Таблица 1

Характеристика обследованных в постменопаузальном периоде в зависимости от уровня МПКТ

Показатели	Подгруппы		
	I подгруппа, норма	II подгруппа, остеопения	III подгруппа, остеопороз
I группа (постменопауза)	n = 31	n = 64	n = 25
МПКТ в L ₁ -L ₄ , г/см ²	1,005 ± 0,120	0,839 ± 0,140	0,797 ± 0,030
T-критерий, SD	-0,39 ± 0,13	-1,65 ± 0,31	-2,48 ± 0,12
%	96,0 ± 2,5	79,9 ± 1,6	76,0 ± 2,7
Z-критерий, SD	-0,66 ± 0,22	-0,71 ± 0,14	-0,85 ± 0,26
%	88,6 ± 5,1	83,7 ± 1,7	81,6 ± 3,1
II группа (СПОЭ)	n = 12	n = 37	n = 31
МПКТ, г/см ²	0,983 ± 0,070	0,848 ± 0,060	0,705 ± 0,040
T-критерий, SD	-0,58 ± 0,20	-1,78 ± 0,40	-3,11 ± 0,40
%	93,9 ± 1,9	81,2 ± 0,6	67,2 ± 0,6
Z-критерий, SD	-0,24 ± 0,20	-1,17 ± 0,50	-2,21 ± 0,10
%	97,2 ± 1,9	86,9 ± 0,6	74,5 ± 1,0

тической взаимосвязи между метаболическими нарушениями в постменопаузе и разнообразной соматической патологией.

Целью настоящего исследования явилось изучение частоты встречаемости, степени выраженности климактерических симптомов и соматической патологии в зависимости от уровня МПКТ у женщин с одинаковой длительностью эстрогендефицитного состояния после вступления в естественную и хирургическую менопаузы.

Материалы и методы

Обследованы и включены в исследование 120 женщин в постменопаузе в возрасте от 44 до 54 лет (средний возраст $52,5 \pm 0,4$ лет), родившихся и проживающих в Санкт-Петербурге (I группа). На базе Центра здоровья женщины и гинекологического отделения ЦМСЧ № 122 с 1998 по 2005 год выполняли прием пациенток, анкетирование, подписание информированного согласия, клиническое обследование, часть лабораторных тестов, остеоденситометрию. Критериями включения пациенток в исследование явились следующие состояния: естественное наступление менопаузы, длительность эстрогендефицитного состояния после наступления менопаузы от 3 до 6 лет, наличие регулярного менструального цикла в анамнезе, ежегодное наблюдение врачами поликлиники, подписание пациенткой информированного согласия. Критериями исключения из исследования явились следующие причины: соматические заболевания, которые могут быть причиной вторичного ОП, применение препаратов половых стероидов и других препаратов, влияющих на минеральный и костный обмены, работа на вредных производствах.

Характеристика обследованных I группы в зависимости от уровня МПКТ

В зависимости от данных абсорбционной ос-

теоденситометрии в поясничном отделе позвоночника все обследованные разделены на три подгруппы согласно рекомендациям ВОЗ [19]: пациентки с нормальной костной массой T-критерий от 0 до -1 SD (n = 31); с остеопенией — T-критерий от -1 до -2,5 SD (n = 64); и ОП — T-критерий меньше -2,5 SD (n = 25). Значение показателей МПКТ в подгруппах представлены в табл. 1. В дальнейшем анализ значений клинико-лабораторных параметров у женщин в постменопаузе проведен отдельно в каждой подгруппе, и в ряде случаев оценена корреляционная зависимость клинико-лабораторных показателей от МПКТ.

Характеристика обследованных I группы по возрасту, длительности постменопаузы и индексу массы тела

Для сбора и анализа анамнестических данных нами была разработана анкета, содержащая более ста вопросов. Анкета предлагалась пациентке для заполнения в присутствии, а иногда и при помощи врача на первом визите, поскольку в ряде случаев выявляла критерии исключения из исследования. Анализ данных анкет выявил следующее. Средний возраст пациенток во всех трех подгруппах как при вступлении в менопаузу, так и при включении в исследование достоверно не различался (табл. 2). Длительность постменопаузы колебалась от 4,2 лет в подгруппе с нормальной МПКТ до 4,8 лет у женщин с ОП. Хотя длительность постменопаузы у женщин с ОП недостоверно больше, чем у пациенток с нормальной МПКТ, все же данный факт может быть причиной большего снижения МПКТ в III подгруппе. Ранняя менопауза в 2 раза чаще имела место у женщин с остеопенией по сравнению с пациентками с нормальной МПКТ.

При включении в исследование индекс массы тела (ИМТ) у женщин с ОП оказался несколько ниже, чем у пациенток с нормальной МПКТ. Ожирение I степени встретилось достаточно про-

Таблица 2

Характеристика обследованных в постменопаузальном периоде по возрасту, длительности эстрогендефицитного состояния и ИМТ

Показатели	Подгруппы		
	I подгруппа, норма	II подгруппа, остеопения	III подгруппа, остеопороз
I группа (постменопауза)	n = 31	n = 64	n = 25
Средний возраст при включении в исследование, лет	54,9 ± 0,4	54,3 ± 1,2	53,9 ± 1,7
Средний возраст при вступлении в менопаузу, лет	50,8 ± 0,7	49,2 ± 1,8	49,6 ± 2,6
Ранняя менопауза (до 45 лет), чел./%	4 12,9 ± 6,0 %	2 3,1 ± 2,2 %	8 32,0 ± 9,3 %
Длительность постменопаузы, лет	4,26 ± 0,40	4,15 ± 0,3	4,8 ± 0,8
ИМТ на момент включения — рост/вес, кг/м ²	28,3 ± 0,8	27,8 ± 0,6	23,6 ± 1,2
ИМТ в 25 лет, кг/м ²	24,3 ± 0,5	22,8 ± 0,7	20,7 ± 0,4
II группа (СПОЭ)	n = 12	n = 37	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 постменопаузы, лет	3,6 ± 0,6	4,7 ± 0,7	5,9 ± 0,9 ^{*1}
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

*1 — достоверность различий $p_{I-III} < 0,05$

порционально среди обследованных: у 3 (9,6 %) женщин в I подгруппе, у 7 (10,9 %) во II и у 2 (8 %) в III. Женщины с большими степенями ожирения и дефицитом массы тела не включались в исследование. Проанализировано влияние ИМТ на прочность костной ткани. В целом по группе выраженного влияния ИМТ на МПКТ не получено. В подгруппах сила связи следующая: при ОП г от 0 до 0,57, при остеопении от 0,05 до 0,32, в норме от 0,16 до 0,80. Сила связи достоверно выше у пациенток с нормальной МПКТ, чем с остеопенией и ОП. Относительно регионов скелета максимальное влияние массы тела оказывает на МПКТ проксимального бедра (г от 0,27 до 0,80). При анализе встречаемости сниженного ИМТ в подгруппах выявлено, что длительно сохраняющийся ИМТ ниже 22 кг/м² повышает риск развития ОП в постменопаузе в 5 раз (RR = 5,0; OR = 6,22).

Характеристика гормональных показателей обследованных I группы в зависимости от уровня МПКТ

Оценивая в целом гормональный профиль женщин в постменопаузе, мы не обнаружили каких-либо значительных отклонений показателей от нормы, типичной для постменопаузального возраста (табл. 3). Уровень ФСГ и ЛГ находится в середине границы нормы без существенной разницы между подгруппами. Концентрация ЛГ также в средних значениях нормы. Соотношение ФСГ/ЛГ в I группе составило 4,4; во II — 3,0; в III — 3,7. Секрция ТТГ у всех женщин соответствует стандарту, но в подгруппе с остеопени-

ей отмечено недостоверное повышение ТТГ по сравнению с другими подгруппами. Уровень эстрадиола относительно высокий для постменопаузы у всех обследованных: от 76,7 ± 7,1 пмоль/л до 86,2 ± 7,8 пмоль/л. Корреляционной связи между содержанием эстрадиола в сыворотке крови у женщин в постменопаузе и МПКТ не выявлено. Показатели тестостерона сохранялись в пределах нормальных значений. При анализе его концентрации в подгруппах получены высокие значения у женщин с нормальной МПКТ, достоверно отличающиеся ($p < 0,05$) от таковых у женщин с ОП. Достоверные различия в подгруппах I группы обнаружены в содержании паратгормона. У пациенток с ОП уровень паратгормона в 2,4 раза выше, чем у женщин с нормальной МПКТ ($p < 0,05$) и в 1,7 раза выше ($p < 0,05$), чем у обследованных с остеопенией. Отмечено повышение паратгормона выше лабораторной нормы (на 26 %), при этом максимальные цифры составляют 82,0 нг/мл.

Во II группу обследованы и включены 80 женщин после билатеральной овариэктомии в возрасте от 38 до 52 лет (средний возраст 46,2 ± 2,3 лет), родившиеся и проживающие в Санкт-Петербурге. Критериями включения в исследование явились следующие состояния: длительность эстрогендефицитного периода с момента операции 3–5 лет, доброкачественные заболевания яичников и матки в анамнезе, которые явились причиной гистерэктомии и овариэктомии, регулярный менструальный цикл до операции, подписание информированного согласия на участие в исследовании.

Таблица 3

Содержание гормонов в сыворотке крови у женщин в постменопаузальном периоде в зависимости от уровня МПКТ

Показатели	Норма лабораторных показателей	Подгруппы		
		I подгруппа норма	II подгруппа остеопения	III подгруппа остеопороз
I группа (постменопауза)		n = 31	n = 64	n = 25
ФСГ, МЕ/л	31–130	94,5 ± 5,3	106,4 ± 8,4	97,8 ± 6,9
ЛГ, МЕ/л	8,6–42,0	21,6 ± 3,7	35,8 ± 4,6	26,5 ± 3,4
ТТГ, мМЕ/л	0,25–4,00	1,89 ± 0,4	2,33 ± 0,6	1,97 ± 0,5
Эстрадиол, пмоль/л	54–150	86,2 ± 7,8	83,4 ± 6,5	76,7 ± 7,1
Общий тестостерон, нмоль/л	0,5–4,3	1,84 ± 0,4	1,63 ± 0,3	1,10 ± 0,20
Пролактин, мМЕ/л	66–720	130,0 ± 10,2	155,0 ± 13,3	190,0 ± 21,2 * ¹
Паратгормон, нг/мл	15,0–65,0	24,8 ± 4,2	34,1 ± 6,4	58,3 ± 7,5 * ² , * ⁴
II группа (СПОЭ)		n = 12	n = 37	n = 31
ФСГ, МЕ/л	31–130	87,2 ± 4,4	104,0 ± 7,5	98,4 ± 6,1
ЛГ, МЕ/л	8,6–42,0	38,1 ± 3,8 * ⁵	40,2 ± 3,5	37,3 ± 2,8 * ⁵
ТТГ, мМЕ/л	0,25–4,00	2,34 ± 0,3	2,49 ± 0,4	2,80 ± 0,4
Эстрадиол, пмоль/л	54–150	30,0 ± 2,1 * ⁶	32,0 ± 2,4 * ⁶	30,0 ± 1,8 * ⁶
Общий тестостерон, нмоль/л	0,5–4,3	0,96 ± 0,2	0,78 ± 0,4	0,92 ± 0,3
Пролактин, МЕ/л	66–720	174,0 ± 8,6 * ⁵	192,0 ± 7,5 * ⁵	188,0 ± 8,8
Паратгормон, нг/мл	15,0–65,0	62,4 ± 4,1 * ⁶	83,5 ± 5,3 * ³ , * ⁶	72,6 ± 6,2

*¹ — достоверность различий $p_{3-5} < 0,05$; *² — $p_{3-5} < 0,01$; *³ — достоверность различий $p_{3-4} < 0,05$;
*⁴ — достоверность различий $p_{4-5} < 0,05$; *⁵ — достоверность различий $p_{IV-III} < 0,05$; *⁶ — $p_{IV-III} < 0,01$

Критериями исключения из исследования явились следующие причины: онкологические заболевания, наличие соматической патологии, которая может вызывать вторичный остеопороз, работа на вредных производствах, применение препаратов половых стероидов и других, влияющих на костный обмен. Оперативные вмешательства обследованным выполнялись с 1993 по 2000 год на базе гинекологического или хирургических отделений ЦМСЧ № 122, Государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта, ЦНИР-РИ, городских больниц г. Пушкина и Железнодорожной больницы. Показаниями для операции явились следующие состояния: для 24 женщин (30,0 %) — некупирующиеся явления пельвиоперитонита и сформированные гнойные tubo-овариальные образования, для 18 (22,5 %) кисты яичника, для 5 пациенток (6,3 %) — распространенный эндометриоз. Эндометриозидные гетеротопии в яичниках и аденомиоз были обнаружены у последних больных по ходу операции. У 11 женщин (13,8 %) выполнена гистерэктомия в связи с множественными миоматозными узлами и размерами матки более «12 недель беременности». Ретенционные образования в яичниках, выявленные по ходу операции, явились причиной овариоэктомии у 9 пациенток (11,3 %). У 12 (15,0 %) женщин с эндометриозидными 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). Для 68 (85 %) пациенток была выполнена операция двухсторонней овариоэктомии, для 12 (15 %) — односторонней овариоэктомии и резекции второго яичника в значительном объеме. У всех 12 женщин с частично оставленными участками яичников после операции развились симптомы тотальной постовариоэктомии 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 %) билатериальная овариоэктомия была выполнена совместно с гистерэктомией, а для 6 (7,5 %) — без гистерэктомии.

Характеристика обследованных II группы в зависимости от уровня МПКТ

В зависимости от данных Т-критерия абсорбционной денситометрии в поясничном отделе позвоночника все обследованные после овариоэктомии разделены на 3 группы: с нормальной МПКТ, соответствующей остеопении и ОП, аналогично пациенткам в постменопаузе (см. табл. 1.). Выявлено, что количество женщин с нормальной МПКТ в группе женщин с СПОЭ на 10,8 % меньше, чем в группе постменопаузальных пациенток, с остеопенией — на 7,1 % меньше, и больных ОП на 17,9 % больше.

Характеристика обследованных II группы по возрасту, длительности постменопаузы и индексу массы тела

Средний возраст пациенток в подгруппах нормы, остеопении и ОП как на момент операции, так и при включении в исследование достоверно не различались между собой (см. табл. 2.). Длительность эстрогендефицитного состояния колебалась от 3,6 до 5,9 лет (в среднем $4,3 \pm 0,6$ 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 ОП, 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 ОП. Пациенток с ИМТ ниже нормы среди послеоперационных больных не выявлено.

Характеристика гормональных показателей обследованных II группы в зависимости от уровня МПКТ

Показатели концентрации гормонов в сыворотке крови проанализированы в сравнении с лабораторной нормой женщин в постменопаузе и такими же показателями в группе естественной постменопаузы. Уровень ФСГ находится ближе к верхней границе нормы без существенной разницы между подгруппами (см. табл. 3). Достоверных различий в его содержании между III и IV группами не выявлено. Концентрация ЛГ также ближе к верхней границе нормы. Соотношение ФСГ/ЛГ в I подгруппе составляет 2,3, во II — 2,6, в III также 2,6. Уровень гормонов, характеризующих функцию щитовидной железы, у данных пациентов не выходит за пределы нормы. Содержание эстрадиола в сыворотке крови у пациенток после билатеральной овариоэктомии либо не определяется, либо тестируется на нижней границе нормы одинаково во всех подгруппах. Содержание эстрадиола у обследованных II группы по сравнению с I при нормальной МПКТ меньше в 2,9 раза, при остеопении — в 2,6 раза, при ОП также в 2,6 раза ($p < 0,01$). По-видимому, данный факт является ведущей причиной столь низкой МПКТ в группе женщин после овариоэктомии. Содержание тестостерона у обследованных во II группе находится на нижней границе нормы

и даже ниже значений данного показателя в I группе обследованных.

Содержание паратгормона в данной группе превысило нормальные значения во II подгруппе на 22,2 % ($p < 0,05$), в III — на 10,5 %. У женщин I группы только у пациенток с ОП данный показатель находился в 10 % интервале от верхней границе нормы. Степень повышения ПТГ коррелировала с уровнем снижения МПКТ во II группе ($r = -0,57$). Так, при нормальной МПКТ во II группе по сравнению с I ПТГ повышен на 60,3 % ($p < 0,01$), при остеопении — на 59,2 % ($p < 0,01$), при ОП — на 19,7 %. Относительное повышение концентрации ПТГ можно расценить как реакцию паращитовидных желез на дисбаланс в костном ремоделировании по причине длительной гипопаратиремии.

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 год) 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 L₁-L₄ поясничной области позвоночника у пациенток с СПОЭ составил $-2,09 \pm 0,13$ SD, а у женщин в постменопаузе $-1,73 \pm 0,12$ SD. Для статистических расчетов использовали абсолютные значения МПКТ в г/см².

Определение содержания в сыворотке ФСГ, ЛГ, пролактина, ТТГ, паратиреоидного гормона, общего тестостерона и эстрадиола проводилось методом иммуноферментного анализа с использованием наборов к иммунохемилюминесцентному анализатору Bayer ACS 180+ (США) на базе лаборатории ЦМСЧ № 122, с использованием наборов фирмы «Amersham» (Великобритания) на базе отдела эндокринологии НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта и с использованием наборов фирмы «Roche» (Франция) к электрохемилюминесцентному анализатору Elecsys 1010 на базе лаборатории иммунологии НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта. Техника забора крови — стандартная.

Выраженность климактерического синдрома оценивали по модифицированному Е.В. Уваровой менопаузальному индексу Куппермана (ММИ). Каждый симптом оценивался по степени выраженности от 0 до 3 баллов в каждой группе. Сумма баллов составляет индекс ММИ. Для нейровегетативных нарушений значение ММИ до 10 баллов означает отсутствие проявлений климак-

Таблица 4

Структура ММИ у женщин в постменопаузальном периоде

Степень тяжести ММИ	Группы			
	I (постменопауза), n = 120		II (СПОЭ), n = 80	
	Абс	М ± m, %	Абс	М ± m, %
Легкая (12–34 балл.)	22	18,3 ± 3,5	21	26,3 ± 4,9
Средняя (34–58 балл.)	8	6,7 ± 2,3	37	46,2 ± 5,6 * ²
Тяжелая (более 58 балл.)	3	2,5 ± 1,4	16	20,0 ± 4,5 * ¹
Всего:	33	27,5 ± 4,1	74	92,5 ± 2,9 * ³

*¹ — достоверность различий $p_{I-II} < 0,05$; *² — $p_{I-II} < 0,01$; *³ — $p_{I-II} < 0,001$

терического синдрома, 11–20 баллов — лёгкая степень, 21–30 баллов — средняя степень, 31 и более баллов — тяжелая степень выраженности синдрома. Для обменно-эндокринных и психоэмоциональных нарушений количество баллов от 1 до 7 означает лёгкую, 8–14 баллов — среднюю и 15 и более баллов — тяжелую степень симптомокомплекса.

Оценка степени выраженности болевого синдрома в костях проводилась по балльной шкале: 0 — отсутствие болей; 1 — боли в позвоночнике после выраженной физической нагрузки; 2 — боли в позвоночнике при небольшой физической нагрузке и при длительной статической нагрузке; 3 — боли в позвоночнике и других костях скелета время от времени.

При анализе полученных данных определяли средние арифметические величины (M), среднее квадратичное отклонение (δ) и ошибку (m); для сравнения достоверности различий между средними величинами использовали критерий Стьюдента, также определяли величину и направленность связи между явлениями (коэффициент корреляции r). Для определения отношения вероятности развития того или иного состояния использовали коэффициент соотношения шансов (odds ratio — OR).

Результаты и их обсуждение

Характеристика климактерических жалоб у обследованных в постменопаузальном периоде в зависимости от уровня МПКТ

Выраженность и многочисленность жалоб, предъявляемых обследованными после овариоэктомии, намного превышала таковые у пациенток в естественной постменопаузе (табл. 4). Те или иные симптомы СПОЭ присутствовали сразу после операции у всех женщин. На момент обследования плохое самочувствие отметили от 88 до 93 % пациенток с разной степенью потери МПКТ, что в среднем в 2,3 раза чаще, чем в постменопаузе. Из анализа общих данных ММИ следует, что женщины II группы в 3,4 раза чаще указывали на сохраняющиеся климактерические симптомы

по сравнению с пациентками I группы. У женщин в хирургической менопаузе тяжелая степень КС встречалась в 8 раз чаще, средняя в 7 раз и легкая в 1,4 раза чаще, чем у пациенток в естественной менопаузе. Средние данные ММИ по симптомокомплексам следующие. ММИ по нейровегетативным симптомам $18,0 \pm 0,6$ балла; по психоэмоциональным жалобам $16,0 \pm 0,7$ баллов; по обменно-эндокринному синдрому $14,0 \pm 0,4$ баллов.

Оценивая жалобы пациенток, мы выбрали наиболее специфичные для системного проявления эстрогендефицитного состояния. Так, к примеру, на быструю утомляемость и снижение работоспособности пожаловались почти все обследованные. Очевидно, причина такого состояния не только в снижении уровня эстрогенов. Считаем вполне закономерным немногочисленность климактерических жалоб у женщин I группы на момент обследования, в то время как при вступлении в менопаузу ту или иную степень климактерического синдрома отметили абсолютное большинство женщин (от 87,1 % до 92,2 %) (табл. 5). На момент обследования жалобы сохранялись у 25,8 % женщин с нормальной МПКТ, 28,1 % с остеопенией и 24 % с ОП. Беспокоили в основном нейровегетативные симптомы: повышение АД у 10 человек (32,3 %) в I подгруппе, 18 (28,1 %) — во II и 8 (32,0 %) — в III, редкие «приливы жара», соответственно, у 10 (32,3 %), 18 (28,1 %) и 9 (36,0 %) человек, нарушения сна у 12 (38,7 %), 29 (45,3 %) и 16 (64,0 %) женщин. Другие, более редкие симптомы, отражены в табл. 3.

Достаточно часто пациентки I группы отмечали психоэмоциональные симптомы (6,5 % в I подгруппе; 21,9 % во II и 60,0 % в III), среди них — преимущественно сниженное настроение (особенно в III подгруппе) и неуравновешенное. Неудовлетворенность психоэмоциональным состоянием: раздражительность и плаксивость отмечали, соответственно, 4 (12,9 %), 12 (18,8 %) и 9 (36,0 %) пациенток, неуравновешенное настроение подчеркнули 12 (38,7 %), 20 (31,3 %) и 16 (64,0 %) пациенток, снижение памяти выделили 1 (3,2 %), 3 (4,7 %) и 3 (12,0 %) обследованных, соответственно.

Среди обменно-эндокринных симптомов в

Таблица 5

Характеристика климактерических симптомов у женщин I группы

Показатели	Подгруппы			
	I норма, n = 31	II остеопения, n = 64	III остеопороз, n = 25	Всего
Наличие климактерических симптомов при вступлении в менопаузу, чел., %	27 87,1 ± 6,0	59 92,2 ± 3,4	23 92,0 ± 5,4	109 90,8 ± 2,6
Наличие климактерических симптомов на момент включения, чел., %	15 48,4 ± 9,0	23 35,9 ± 6,0	16 64,0 ± 9,6 * ³	54 45,0 ± 4,5
Нейровегетативные всего, чел., %	10 32,3 ± 8,4	13 20,3 ± 5,0	4 16,0 ± 7,3	27 22,5 ± 3,8
«Приливы жара», чел., %	10 32,3 ± 8,4	18 28,1 ± 5,6	9 36,0 ± 9,6	37 30,8 ± 4,2
Повышение АД, чел., %	10 32,3 ± 8,4	18 28,1 ± 5,6	8 32,0 ± 9,3	36 30,0 ± 4,2
Вестибулопатии, чел., %	2 6,5 ± 4,4	3 4,7 ± 2,6	1 4,0 ± 3,9	6 5,0 ± 2,0
Приступы сердцебиения в покое, чел., %	4 12,9 ± 6,0	5 7,8 ± 3,4	4 16,0 ± 7,3	13 10,8 ± 2,8
Зябкость, ознобы, чел., %	6 19,4 ± 7,1	8 12,5 ± 4,1	2 8,0 ± 5,4	16 13,3 ± 3,1
Чувство онемения, чел., %	2 6,5 ± 4,4	6 9,4 ± 3,6	8 32,0 ± 9,3 * ¹ , * ³	16 13,3 ± 3,1
Нарушение сна, чел., %	12 38,7 ± 8,7	29 45,3 ± 6,2	16 64,0 ± 9,6	57 47,5 ± 4,6
Сонливость, чел., %	1 3,2 ± 3,2	3 4,7 ± 2,6	1 4,0 ± 3,9	5 4,2 ± 1,8
Потливость, чел., %	0	3 4,7 ± 2,6	4 16,0 ± 7,3	7 5,8 ± 2,1
Психоэмоциональные всего, чел., %	2 6,5 ± 4,4	14 21,9 ± 5,2	15 60,0 ± 9,8 * ² , * ³	31 25,8 ± 4,0
Снижение памяти, чел., %	1 3,2 ± 3,2	3 4,7 ± 2,6	3 12,0 ± 6,5	7 5,8 ± 2,1
Раздражительность, чел., %	2 6,5 ± 4,4	4 6,3 ± 3,0	2 8,0 ± 5,4	8 6,7 ± 2,3
Плаксивость, чел., %	2 6,5 ± 4,4	4 6,3 ± 3,0	7 28,0 ± 9,0 * ¹ , * ³	13 10,8 ± 2,8
Снижение либидо, чел., %	1 3,2 ± 3,2	3 4,7 ± 2,6	5 20,0 ± 8,0	9 7,5 ± 2,4
Обменно-эндокринные всего, чел., %	12 38,7 ± 8,7	22 34,4 ± 5,9	16 64,0 ± 9,6 * ³	50 41,7 ± 4,5
Ожирение, чел., %	3 9,7 ± 5,3	7 10,9 ± 3,9	2 8,0 ± 5,4	12 10,0 ± 2,7
Дисгормональная гиперплазия молочных желез, чел., %	9 29,0 ± 8,2	21 32,8 ± 5,9	8 32,0 ± 9,3	38 31,7 ± 4,2
Боли в мышцах и суставах, чел., %	2 6,5 ± 4,4	12 18,8 ± 4,9	10 40,0 ± 9,8 * ¹	24 20,0 ± 3,7
Сухость, атрофия слизистых оболочек, чел., %	5 16,1 ± 6,6	6 9,4 ± 3,6	16 64,0 ± 9,6 * ² , * ⁴	27 22,5 ± 3,8

*¹ — достоверность различий $p_{I-III} < 0,05$; *² — $p_{I-III} < 0,01$; *³ — достоверность различий $p_{II-III} < 0,05$; *⁴ — $p_{II-III} < 0,01$

постменопаузе превалировали колебания веса. Прибавку массы тела на 3 и более килограммов за период менопаузы отметили 21 (67,8%), 38 (59,4%) и 5 (20,0%) женщин в соответствующих подгруппах. Изменение структуры тела (характера распределения подкожной жировой клетчатки) заметили те же пациентки. Диффузный фиброаденоматоз молочных желез встречался достаточ-

но равномерно в подгруппах. На боли в мышцах и суставах в 5 раз чаще жаловались женщины с ОП, чем здоровые. Сухость слизистых половых органов и связанные с этим состояния присутствовали во всех подгруппах, но у женщин с ОП в 64%, что почти в 4 раза чаще, чем в I подгруппе. Оценивая степень выраженности климактерических симптомов по модифицированному менопау-

Таблица 6

Характеристика климактерических симптомов у женщин II группы

Показатели	II группа (СПОЭ)				I группа (постменопауза), всего, n = 120
	I норма, n = 12	II остеопения, n = 37	III остеопороз, n = 31	Всего, n = 80	
Наличие климактерических симптомов при вступлении в менопаузу, чел., %	12 100	37 100	31 100	80 100	109 90,8 ± 2,6
Наличие климактерических симптомов на момент включения, чел., %	10 83,3 ± 10,8	33 89,2 ± 5,1	29 93,5 ± 4,4	72 90,0 ± 3,4	54 45,0 ± 4,5 *5
Нейровегетативные, всего, чел., %	10 83,3 ± 10,8	26 70,3 ± 7,5	25 80,6 ± 7,1	61 76,3 ± 4,8	27 22,5 ± 3,8 *5
«Приливы жара», чел., %	8 66,7 ± 13,6	26 70,3 ± 7,5	25 80,6 ± 7,1	59 73,8 ± 4,9	37 30,8 ± 4,2 *5
Повышение АД, чел., %	4 33,3 ± 13,6	15 40,5 ± 8,1	14 45,2 ± 8,9	33 41,3 ± 5,5	36 30,0 ± 4,2
Вестибулопатии, чел., %	1 8,3 ± 8,0	4 10,8 ± 5,1	4 12,9 ± 6,0	9 11,3 ± 3,5	6 5,0 ± 2,0
Приступы сердцебиения в покое, чел., %	2 16,7 ± 10,8	11 29,7 ± 7,5	9 29,0 ± 8,2	22 27,5 ± 5,0	13 10,8 ± 2,8 *3
Зябкость, ознобы, чел., %	2 16,7 ± 10,8	15 40,5 ± 8,1	10 32,3 ± 8,4	27 33,8 ± 5,3	16 13,3 ± 3,1 *3
Чувство онемения, чел., %	1 8,3 ± 8,0	7 18,9 ± 6,4	8 25,8 ± 7,9	16 20,0 ± 4,5	16 13,3 ± 3,1
Нарушение сна, чел., %	7 58,3 ± 14,2	26 70,3 ± 7,5	17 54,8 ± 8,9	50 62,5 ± 5,4	57 47,5 ± 4,6
Сонливость, чел., %	1 8,3 ± 8,0	4 10,8 ± 5,1	2 6,5 ± 4,4	7 8,8 ± 3,2	5 4,2 ± 1,8
Потливость, чел., %	7 58,3 ± 14,2	22 59,5 ± 8,1	12 38,7 ± 8,7	41 51,3 ± 5,6	7 5,8 ± 2,1 *5
Психоэмоциональные, всего, чел., %	9 75,0 ± 12,5	24 64,9 ± 7,8	25 80,6 ± 7,1	58 72,5 ± 5,0	31 25,8 ± 4,0 *5
Снижение памяти, чел., %	7 58,3 ± 14,2	26 70,3 ± 7,5	23 74,2 ± 7,9	56 70,0 ± 5,1	7 5,8 ± 2,1 *5
Раздражительность, чел., %	3 25,0 ± 12,5	15 40,5 ± 8,1	17 54,8 ± 8,9	35 43,8 ± 5,5	8 6,7 ± 2,3 *4
Плаксивость, чел., %	7 58,3 ± 14,2	14 37,8 ± 8,0	22 71,0 ± 8,2 *2	43 53,8 ± 5,6 %	13 10,8 ± 2,8 *4
Снижение либидо, чел., %	10 83,3 ± 10,8	32 86,5 ± 5,6	26 83,9 ± 6,6	68 85,0 ± 4,0	9 7,5 ± 2,4 *5
Обменно-эндокринные, всего, чел., %	7 58,3 ± 14,2	13 35,1 ± 7,8	15 48,4 ± 9,0	35 43,8 ± 5,5	50 41,7 ± 4,5
Ожирение, чел., %	4 33,3 ± 13,6	12 32,4 ± 7,7	12 38,7 ± 9,7	28 35,0 ± 5,3	12 10,0 ± 2,7 *4
Диффузный фиброаденоматоз молочных желез, чел., %	2 16,7 ± 10,8	12 32,4 ± 7,7	14 45,2 ± 8,9 *1	28 35,0 ± 5,3	38 31,7 ± 4,2
Боли в мышцах и суставах, чел., %	2 16,7 ± 10,8	13 35,1 ± 7,8	15 48,4 ± 9,0 *1	30 37,5 ± 5,4	24 20,0 ± 3,7 *3
Сухость, атрофия слизистых, чел., %	1 8,3 ± 8,0	3 8,1 ± 4,5	5 16,1 ± 6,6	9 11,3 ± 3,5	27 22,5 ± 3,8 *3

*1 — достоверность различий $p_{2-4} < 0,05$; *2 — достоверность различий $p_{3-4} < 0,05$; *3 — достоверность различий $p_{3-6} < 0,05$; *4 — $p_{5-6} < 0,01$; *5 — $p_{5-6} < 0,001$

зальному индексу Куппермана (ММИ), мы пришли к следующему заключению. Выраженность нейровегетативных жалоб у женщин I группы соответствовала легкой у 18 (66,7 %) или средней степени тяжести у 9 (33,3 %) женщин, примерно поровну во всех подгруппах. На психоэмоцио-

нальные симптомы чаще и сильнее жаловались женщины с ОП — в среднем $15,5 \pm 2,1$ баллов против $6,5 \pm 1,3$ баллов в I и $8,0 \pm 1,6$ баллов во II подгруппах ($p < 0,05$). Выраженность обменно-эндокринных симптомов значительнее у женщин с нормальной МПКТ: $16,0 \pm 2,5$ баллов

против $12,5 \pm 1,5$ во II и $7,0 \pm 1,0$ в I подгруппе ($p < 0,05$).

Таким образом, у женщин в естественной постменопаузе на 4–5 году эстрогендефицитного состояния преобладали психоэмоциональные и обменно-эндокринные симптомы, а нейровегетативные имели тенденцию к снижению.

Каждая пациентка после хирургического вмешательства предъявляла от 6 до 18 жалоб из разных групп. Считаем необходимым отметить, что в большинстве случаев предъявление жалоб у пациенток с СПОЭ эмоционально окрашено, выражает отчаяние женщины и потерю надежды на восстановление здоровья. При анализе частоты встречаемости симптомов эстрогендефицитного состояния, в зависимости от данных МПКТ, выявлено следующее (табл. 6). В целом нейровегетативные симптомы представлены у 76,3–83,3 % женщин с СПОЭ. В большей степени пациенток с разной степенью потери МПКТ беспокоили «приливы жара», повышение АД, приступы сердцебиения в покое, нарушение сна, потливость. Психоэмоциональные симптомы также представлены у подавляющего большинства пациенток II группы – от 64,9 % в подгруппе остеопении (что в 3 раза чаще, чем в естественной постменопаузе) до 80,6 % у женщин с ОП (что в 1,3 раза чаще, чем в I группе). Каждая обследованная указала на 3–4 симптома из этой группы, поэтому, как видно из табл. 6, выраженность жалоб достаточно равномерная. Количество обменно-эндокринных симптомов у женщин в хирургической постменопаузе и естественной сопоставимы: от 34,4 до 64,0 % в I (см. табл. 5) и от 35,1 до 58,3 % во II группе. На ожирение, приобретенное с момента операции, указали в 3,5 раза больше женщин с СПОЭ, чем в постменопаузе. Кроме того, если в постменопаузе большинство обследованных указали на относительно равномерную прибавку в весе в год после менопаузы (в среднем $1,8 \pm 0,4$ кг в год), то каждая вторая женщина с избыточным весом в хирургической менопаузе отметила стремительное увеличение веса до 10 кг (в среднем $4,5 \pm 1,2$ кг) в течение первого года после операции. На боли в мышцах и суставах в 1,9 раза чаще жалуются пациентки с хирургической менопаузой по сравнению с естественной. В то же время сухость слизистых в 2 раза чаще беспокоит женщин I группы, чем II. Так же, как и у пациенток I группы, у обследованных после хирургического вмешательства вид обменно-эндокринных нарушений различается в зависимости от МПКТ. Так, сухость слизистых беспокоит в 2 раза чаще женщин с ОП после удаления яичников, чем сохранивших нормальную МПКТ. Боли в мышцах и суставах также в 3 раза чаще встречаются у жен-

щин II группы с ОП по сравнению с пациентками с нормальной МПКТ.

Таким образом, у женщин с СПОЭ по сравнению с постменопаузальными пациентками частота сохраняющихся климактерических симптомов и их клиническая выраженность при одинаковой продолжительности эстрогендефицитного состояния достоверно выше.

Характеристика обследованных в постменопаузальном периоде по выраженности болевых симптомов

Чувство боли, которое в той или иной степени отметили все пациентки с ОП, возможно усугубляло субъективные жалобы на климактерические симптомы. Так, боль в спине при движении отметили 68 % женщин с ОП, боль время от времени — 64 %, боль в покое — 12 %. Пациентки с МПКТ, соответствующей нормальным показателям, также жаловались на боли при движении (12,9 %), но не в покое, а последний является наиболее патогномичным симптомом ОП. Ощущение «ломоты в костях» значительно чаще посещает больных с ОП (100 % против 40–48 % в других подгруппах), что также наиболее специфично для ОП.

Боль в опорно-двигательном аппарате оказалась распространенной жалобой у женщин после билатеральной овариоэктоми. На боль в спине при движении женщины II группы жаловались в 1,7 раза чаще, чем в I, 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. При анализе распределения болевых жалоб по подгруппам выявлено следующее. Женщин после овариоэктоми с МПКТ, соответствующей ОП, достоверно чаще ($p < 0,01$) беспокоит боль как при движении, так и в покое, что очевидно соответствует глубоким структурным изменениям микроархитектоники кости. Пациентки с остеопенией во II группе по сравнению с таковыми из I группы в 2 раза чаще отмечали боль в спине при движении, в 10 раз — боль в спине в покое (см. табл. 4). Обследованные с нормальной МПКТ в обеих группах значительно не отличались друг от друга по данным симптомам.

Характеристика обследованных в постменопаузальном периоде по наличию экстрагенитальных заболеваний

Несмотря на то, что на момент обследования пациентки не предъявляли жалоб, типичных для экстрагенитальных заболеваний, каждая третья женщина в постменопаузе отметила те или иные перенесенные или хронические заболевания. Обращает на себя внимание тот факт, что у женщин с ОП в 3 раза чаще встречаются сердечно-сосудистые заболевания по сравнению со здоровыми ($88,0 \pm 6,5$ % против $29,0 \pm 8,2$ %; $p < 0,01$), и в 2,2 раза

Таблица 7

Структура экстрагенитальных заболеваний у женщин I группы

Нозология	Подгруппы			Всего
	I норма, n = 31	II остеопения, n = 64	III остеопороз, n = 25	
Ишемическая болезнь сердца, чел., %	1 3,2 ± 3,2	6 9,4 ± 3,6	3 12,0 ± 6,5	10 8,3 ± 2,5
Перенесенный инфаркт миокарда, чел., %	0	1 1,6 ± 1,6	1 4,0 ± 3,9	2 1,7 ± 1,2
Гипертоническая болезнь, чел., %	8 25,8 ± 7,9	19 29,7 ± 5,7	18 72,0 ± 9,0 * ¹ , * ²	45 37,5 ± 4,4
Сердечно-сосудистые заболевания, всего чел., %	9 29,0 ± 8,2	26 40,6 ± 6,1	22 88,0 ± 6,5	57 47,5 ± 4,6
Хронический бронхит, чел., %	5 16,1 ± 6,6	2 3,1 ± 2,2	4 16,0 ± 7,3	11 9,2 ± 2,6
Хронический тонзиллит, чел., %	7 22,6 ± 7,5	12 18,8 ± 4,9	8 32,0 ± 9,3	27 22,5 ± 3,8
Хронический холецистит, чел., %	2 6,5 ± 4,4	4 1,6 ± 1,6	0	6 5,0 ± 2,0
Хронический гастрит или гастроуденит, чел., %	2 6,5 ± 4,4	8 12,5 ± 4,1	6 24,0 ± 8,5	16 13,3 ± 3,1
Хронический пиелонефит, чел., %	1 3,2 ± 3,2	3 4,7 ± 2,6	1 4,0 ± 3,9	5 4,2 ± 1,8
Фиброаденоматоз молочных желез, очаговая форма, чел., %	2 6,5 ± 4,4	6 9,4 ± 3,6	3 12,0 ± 6,5	11 9,2 ± 2,6
Остеохондроз позвоночника, чел., %	26 83,8 ± 6,6	58 90,6 ± 3,6	23 92,0 ± 5,4	107 89,2 ± 2,8
Неспецифический полиартрит, чел., %	1 3,2 ± 3,2	2 3,1 ± 2,2	2 8,0 ± 5,4	5 4,2 ± 1,8
Аппендэктомия, чел., %	1 3,2 ± 3,2	5 7,8 ± 3,4	0	6 5,0 ± 2,0
Холецистэктомия, чел., %	2 6,5 ± 4,4	3 4,7 ± 2,6	0	5 4,2 ± 1,8
Аденомэктомия молочной железы, чел., %	2 6,5 ± 4,4	1 1,6 ± 1,6	0	3 2,5 ± 1,4

*¹ — достоверность различий $p_{I-III} < 0,01$;
*² — достоверность различий $p_{II-III} < 0,01$

чаще, чем у женщин с остеопенией ($88,0 \pm 6,5$ % против $40,6 \pm 6,1$; $p < 0,01$; $RR = 2,44$; $OR = 2,8$) (табл. 7). В 4 раза чаще пациентки с ОП страдают хроническим гастритом или гастроэнтеритом по сравнению с обследованными с нормальной МПКТ ($RR = 2,94$; $OR = 3,12$). На остеохондроз позвоночника указали 83,8 % женщин I, 90,6 % II и 92 % III подгруппы. Можно предположить, что жалобы на боли в позвоночнике, которые описаны выше, у части пациенток, в частности, с нормальной МПКТ, связаны именно с остеохондрозом. Другие заболевания представлены в небольшом количестве и распределены относительно равномерно по группам.

Спектр предъявленных пациентками перенесенных или имеющих экстрагенитальных заболеваний после овариоэктомии в данной группе достаточно большой (табл. 8). Женщины этой группы подчеркнули, что через 1–4 года после операции у них развились заболевания, о которых

они ранее не предполагали. Количество сердечно-сосудистых заболеваний в I и II группах почти одинаковое, несмотря на более молодой возраст послеоперационных пациенток. 82,6 % больных указали на развитие гипертонической болезни после операции в среднем через $3,7 \pm 0,4$ года. Обращает на себя внимание достоверно большая встречаемость заболеваний желудочно-кишечного тракта в хирургической постменопаузе. Обследованные после операции в 3 раза чаще имеют хронический гастрит или гастроуденит ($p < 0,01$). Пациентки данной группы указали на развитие хронического панкреатита (7,5 %), язвенной болезни желудка (3,8 %), язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (11,3 %), 28 пациенток (35 %) – на симптомы хронического уретрита или цистита, причем 19 из них (67,9 %) отметили начало заболеваний в среднем через $2,3 \pm 0,4$ года после операции. Неспецифическим артритом болеют в 5 раз чаще женщины в хирургической

Таблица 8

Структура экстрагенитальных заболеваний у женщин II группы

Нозология	IV группа (СПОЭ)				III группа (пост-менопауза), всего, n = 120
	I норма, n = 12	II остеопения, n = 37	III остеопороз, n = 31	Всего, n = 80	
Ишемическая болезнь сердца, чел., %	2 16,7 ± 10,8	3 8,1 ± 4,5	2 6,5 ± 4,4	7 8,8 ± 3,2	10 8,3 ± 2,5
Перенесенный инфаркт миокарда, чел., %	—	—	—	—	2 1,7 ± 1,2
Гипертоническая болезнь, чел., %	3 25,0 ± 12,5	9 24,3 ± 7,1	11 35,5 ± 8,	23 28,8 ± 5,1	45 37,5 ± 4,4
Сердечно-сосудистые заболевания, всего чел., %	5 41,7 ± 14,2	12 32,4 ± 7,7	13 41,9 ± 8,8	30 37,5 ± 5,4	57 47,5 ± 4,6
Хронический бронхит, чел., %	1 8,3 ± 8,0	2 5,4 ± 3,7	5 16,1 ± 6,6	8 10,0 ± 3,4	11 9,2 ± 2,6
Хронический тонзилит, чел., %	8 66,7 ± 13,6 * ⁵	2 5,4 ± 3,7 * ⁴	3 9,7 ± 5,3	13 16,3 ± 4,1	27 22,5 ± 3,8
Аутоиммунный тиреоидит, чел., %	4 33,3 ± 13,6 * ¹	3 8,1 ± 4,5	1 3,2 ± 3,2	8 10,0 ± 3,4 * ⁶	—
Узловой нетоксический зоб, чел., %	1 8,3 ± 8,0	4 10,8 ± 5,1	1 3,2 ± 3,2	6 7,5 ± 2,9 * ⁶	—
Хронический холецистит, чел., %	3 25,0 ± 12,5	2 5,4 ± 3,7	1 3,2 ± 3,2	6 7,5 ± 2,9	6 5,0 ± 2,0
Хронический гастрит или гастродуоденит, чел., %	2 16,7 ± 10,8	17 45,9 ± 8,2 * ⁵	12 38,7 ± 8,7	31 38,8 ± 5,4 * ⁷	16 13,3 ± 3,1
Хронический панкреатит, чел., %	—	4 10,8 ± 5,1	2 6,4 ± 4,4	6 7,5 ± 2,9 * ⁶	—
Язвенная болезнь желудка, чел., %	—	2 5,4 ± 3,7	1 3,2 ± 3,2	3 3,8 ± 2,1	—
Язвенная болезнь 12 п.к., чел., %	1 8,3 ± 8,0	7 18,9 ± 6,4 * ³	1 3,2 ± 3,2	9 11,3 ± 3,5 * ⁶	—
Хронический цистит или уретрит, чел., %	1 8,3 ± 8,0	19 51,4 ± 8,2 * ³ , * ⁵	8 25,8 ± 7,9	28 35,0 ± 5,3 * ⁷	—
Хронический пиелонефит, чел., %	1 8,3 ± 8,0	2 5,4 ± 3,7	1 3,2 ± 3,2	4 5,0 ± 2,4	5 4,2 ± 1,8
Неспецифический полиартрит, артрит, чел., %	3 25,0 ± 12,5	12 32,4 ± 7,7 * ³	2 6,4 ± 4,4	17 21,3 ± 4,6 * ⁶	5 4,2 ± 1,8
Артроз одного или нескольких суставов, чел., %	2 16,7 ± 10,8	14 37,8 ± 8,0 * ³	5 16,1 ± 6,6	21 26,3 ± 4,9 * ⁷	—
Остеохондроз позвоночника, чел., %	7 58,3 ± 14,2	16 43,2 ± 8,1	17 54,8 ± 8,9	56 70,0 ± 5,1 * ⁶	107 89,2 ± 2,8
Атопический дерматит, чел., %	1 8,3 ± 8,0	2 5,4 ± 3,7	6 19,4 ± 7,1	9 11,3 ± 3,5 * ⁶	—
Псориаз, чел., %	3 25,0 ± 12,5 * ¹ , * ³	—	—	3 3,8 ± 2,1	—
Фиброаденоматоз молочных желез очаговый, чел., %	1 8,3 ± 8,0	1 2,7 ± 2,7	—	2 2,5 ± 1,7 * ⁶	11 9,2 ± 2,6
Аппендэктомия, чел., %	4 33,3 ± 13,6 * ³ , * ⁵	—	1 3,2 ± 3,2	5 6,3 ± 2,7	6 5,0 ± 2,0
Холецистэктомия, чел., %	2 16,7 ± 10,8	1 2,7 ± 2,7	—	3 3,8 ± 2,1	5 4,2 ± 1,8
Полипэктомия толстой кишки, чел., %	—	1 2,7 ± 2,7	1 3,2 ± 3,2	2 2,5 ± 1,7	—
Аденомэктомия молочной железы, чел., %	—	2 5,4 ± 3,7	—	2 2,5 ± 1,7	3 2,5 ± 1,4

*¹ — достоверность различий $p_{2-4} < 0,05$; *² — $p_{2-4} < 0,01$;*³ — достоверность различий $p_{3-4} < 0,05$; *⁴ — $p_{3-4} < 0,01$;*⁵ — достоверность различий $p_{2-3} < 0,05$;*⁶ — достоверность различий $p_{5-6} < 0,05$; *⁷ — $p_{5-6} < 0,01$

менопаузе по сравнению с естественной. Диагноз артроз суставов не был установлен у обследованных в I группе, тогда как в II группе выявлена 21 женщина (26,3 %) с данной патологией. Развитие атрофического дерматита, аутоиммунного тиреоидита также отмечено после оперативного вмешательства. Обращает на себя внимание такой факт: что даже первые клинические проявления такого генетически детерминированного заболевания как псориаз, трое пациенток заметили через $0,86 \pm 0,2$ года после билатеральной овариоэктомии. Таким образом, у женщин с ОП и остеопенией во II группе достоверно чаще встречаются хронический цистит или уретрит (RR = 5,0; OR = 7,3), хронический гастродуоденит (RR = 2,5; OR = 3,7), артроз суставов (RR = 1,7; OR = 2,0), atopический дерматит (RR = 1,5; OR = 1,4), диффузная форма ФАМ (RR = 1,2; OR = 1,8), хронический бронхит (RR = 1,3; OR = 1,3).

Результатом нашего исследования является заключение, что сниженная МПКТ у женщин после билатеральной овариоэктомии ассоциируется с более частым развитием заболеваний желудочно-кишечного тракта и опорно-двигательного аппарата после операции, а в постменопаузе — с сердечно-сосудистыми заболеваниями и заболеваниями опорно-двигательного аппарата. Можно предполагать взаимосвязь между развитием ОП и указанных заболеваний при возникновении эстрогендефицитного состояния. Наличие заболеваний желудочно-кишечного тракта, по нашим представлениям, скорее всего создает предрасположенность к остеопеническому синдрому и остеопорозу по причине длительного нарушения абсорбции кальция из желудочно-кишечного тракта. Развитие же заболеваний опорно-двигательного аппарата и сердечно-сосудистой патологии при возникновении эстрогендефицитного состояния имеет

по современным представлениям общее происхождение. Так, обсуждается вопрос о том, что в основе развития ОП и артрита лежат сходные патофизиологические механизмы, поскольку основу воспаления составляет единый каскад биохимических и иммунологических процессов, регуляция которых осуществляется очень большим числом гуморальных медиаторов [6, 12]. Среди них особое место занимают цитокины — небольшие белковые молекулы, обеспечивающие межклеточные коммуникации в процессе иммунного ответа и воспаления. Особенности нарушений иммунного ответа при различных заболеваниях человека во многом определяются преимущественной активацией определенных субпопуляций Т-лимфоцитов (главным образом CD 4+ клеток), способных синтезировать цитокины различных типов или реагировать на их действие. Условно выделяют 2 субпопуляции Т-лимфоцитов, которые обозначают как Th1- и Th 2-клетки. К цитокинам Th1 типа относят интерлейкин (ИЛ)-2, ИЛ-12, интерферон (ИФН)- γ , ИЛ-17 и в, определенной степени, фактор некроза опухоли (ФНО)- α , а к цитокинам Th 2 типа — ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-13. Цитокины Th1 типа принимают участие в реакциях клеточного иммунитета (гиперчувствительность замедленного типа, воспаление, клеточная цитотоксичность) и определяются как «провоспалительные». Цитокины Th 2 типа обеспечивают вспомогательный («хелперный») сигнал для синтеза антител (или аутоантител) и при определенных условиях тормозят синтез «провоспалительных» цитокинов; при определенных условиях проявляя, таким образом, противовоспалительную активность.

В норме Т-лимфоциты, вероятно, не играют существенной роли в регуляции костного обмена. Однако «патологическая» активация Т-лимфоцитов, для которой характерно нарушение ба-

Таблица 9

Медиаторы воспаления при остеопорозе и артрите (по Е.Л. Насонову, 2003)

Медиаторы	Влияние на воспаление		Влияние на костную резорбцию	
	Стимуляция	Подавление	Стимуляция	Подавление
ИЛ-1	+	*	+	*
ФНО- α	+	*	+	*
ИЛ-6	+	*	+	*
ИЛ-8	+	*	+	*
ГМ-КСФ	+	*	+	*
ИЛ-11	*	*	+	*
ИЛ-17	-	*	+	*
Онкостатин М	+	*	+	*
ИЛ-4	*	+	*	+
ИФН- γ	*	+	*	+
ИЛ-10	*	+	*	+
ИЛ-13	*	+	*	+
Антагонисты рецептора ИЛ-1	*	+	*	+
Растворимый рецептор фактора некроза опухоли	*	+	*	+

* — действие неизвестно

ланса между продукцией «провоспалительных» и «антивоспалительных» цитокинов [14], может индуцировать нарушение обмена костной ткани. Это связано с тем, что провоспалительные цитокины обладают способностью стимулировать, а антивоспалительные — тормозить резорбцию костной ткани (табл. 9). Кроме того, открытие в конце 90-х годов новой группы цитокинов и их рецепторов, принимающих участие в ремоделировании костной ткани, — RANKL, RANK — и остеопротегерина (OPG) [15], внесло существенный вклад в разработку не только проблемы патогенеза заболеваний суставов, но и остеопороза. Стало очевидным, что система RANKL/RANK/OPG — важное звено в регуляции цитокинзависимой резорбции костной ткани.

Ассоциация развития остеопороза и сердечно-сосудистых заболеваний в постменопаузальном периоде была обнаружена еще в 1991 году, когда на основании эпидемиологического исследования [10] 9 700 женщин в возрасте старше 65 лет обнаружили, что каждое снижение МПКТ на одно стандартное отклонение от нормы увеличивает риск преждевременной смерти от сердечно-сосудистых заболеваний на 40 % в течение последующих 2 лет. Было обнаружено, что частота геморрагического или ишемического инсульта увеличивалась на 60 % у пожилых женщин при снижении МПКТ [11].

Особый интерес представляют полученные недавно данные о том, что окисленные липопротеиды (ОЛП), как и тромбоцитарный фактор роста — р, стимулируют минерализацию, опосредованную как костными остеобластами (ОБ), так и ОБ-подобными клетками, изолированными из кальцифицированной сосудистой стенки [18]. Это дало основание предположить, что ОЛП не только принимают участие в развитии атеросклероза, но и стимулируют дифференцировку ОБ-подобных клеток в стенке сосудов.

В исследованиях [13, 17] было установлено, что у женщин в постменопаузе, у которых выявлено снижение МПКТ, отмечается увеличение отложения кальция в коронарных артериях по данным компьютерной томографии. Примечательно, что аортальный кальцификат состоит из тех же компонентов, что и нормальная кость — солей кальция и фосфата, связанных с гидроксипатитом. Выявленные С.Б. Маличенко (2000) достоверные корреляционные взаимосвязи при сопоставлении степени нарушений морфофункционального состояния миокарда от уровня состояния МПКТ, а также изменения в связи с этим церебрального кровообращения и тканевого кровотока позволили предположить, что именно дефицит кальция является общим механизмом, определяющим

прогрессирование не только ОП, но и внекостной кальцификации, в том числе в сосудистой стенке.

С другой стороны, адекватный прием кальция ассоциируется с достоверным снижением систолического артериального давления. Накопление внутриклеточного кальция стимулирует клеточную пролиферацию, ускоряет развитие структурно-функциональных изменений в сосудах. Отмечена высокая частота более тяжелого течения артериальной гипертензии (АГ) и ее осложнений у женщин с выраженным ОП, а также высокая корреляционная взаимосвязь значений ионизированного кальция и параметров гемодинамики. Ряд экспериментальных исследований позволяет рассматривать нарушение кальциевого гомеостаза и ремоделирования одними из пусковых механизмов развития АГ, ухудшающими ее прогноз [3].

Выводы

1. Качество жизни у женщин, вступивших в менопаузу после выполнения билатеральной овариоэктомии, отличается в худшую сторону от качества жизни у женщин в естественной постменопаузе. Выявлена определенная взаимосвязь между степенью выраженности ряда климактерических симптомов, распространенностью соматических заболеваний и уровнем МПКТ.

2. Получены достоверные различия по частоте и выраженности сохраняющихся симптомов всех климактерических синдромов между группами женщин с СПОЭ и в постменопаузе при одинаковой продолжительности эстрогендефицитного состояния в обеих группах. Так, в хирургической менопаузе тяжелая степень климактерического синдрома встречалась в 8 раз чаще, средняя в 7 раз и легкая в 1,4 раза чаще, чем у пациенток в естественном постменопаузальном периоде.

3. У женщин в естественной постменопаузе на 4–5 году эстрогендефицитного состояния преобладают психоэмоциональные и обменно-эндокринные симптомы, а нейровегетативные имеют тенденцию к снижению. Для женщин с СПОЭ характерно доминирование психоэмоциональных симптомов, сохранение нейровегетативных жалоб и распространенность обменно-эндокринных симптомов.

4. Обследованные с остеопорозом, по сравнению с женщинами с нормальной МПКТ из I группы, достоверно чаще предъявляют нейровегетативные, психоэмоциональные, обменно-эндокринные жалобы. У пациенток с остеопорозом из II группы преобладают обменно-эндокринные симптомы.

5. Болевой синдром в костно-мышечной системе более выраженно представлен у женщин со сниженной костной массой в хирургической постменопаузе. Пациенток после овариоэктомии

с МПКТ, соответствующей остеопорозу, чаще беспокоит боль как при движении ($p < 0,01$), так и в покое ($p < 0,01$), что, очевидно, соответствует глубоким структурным изменениям микроархитектоники кости.

6. Распространенность экстрагенитальных заболеваний, возникших в период эстрогендефицитного состояния, близка по значениям в I и II группах, несмотря на более молодой возраст женщин с СПОЭ. У обследованных с остеопорозом из I группы в 3 раза чаще встречаются сердечно-сосудистые заболевания по сравнению с пациентками с нормальной МПКТ (RR = 2,44; OR = 2,8), в 4 раза чаще заболевания желудочно-кишечного тракта (RR = 2,94; OR = 3,12). У женщин с ОП и остеопенией во II группе достоверно чаще выявляют хронический цистит или уретрит (RR = 5,0; OR = 7,3), хронический гастродуоденит (RR = 2,5; OR = 3,7), артроз суставов (RR = 1,7; OR = 2,0), атопический дерматит (RR = 1,5; OR = 1,4), диффузная форма ФАМ молочных желез (RR = 1,2; OR = 1,8), хронический бронхит (RR = 1,3; OR = 1,3).

Литература

1. Зазерская И.Е., Кузнецова Л.В., Дячук А.В. и др. Особенности костного обмена у женщин репродуктивного возраста после билатеральной овариэктомии // Ж. акуш. жен. бол. — 2005. — Т. LIV, Вып. 3. — С. 28–37.
2. Кулаков В.И., Сметник В.П., Краснов В.Н. и др. Аффективные расстройства после овариэктомии, психосоматические и терапевтические аспекты // Ж. акуш. жен. бол. — 1999. — Т. XLVIII, Вып. 4. — С. 2–30.
3. Маличенко С.Б. Особенности клинического течения сердечно-сосудистых заболеваний при постменопаузальном остеопорозе. Возможности применения фемостона при поздних осложнениях климактерия // Остеопороз и остеопатии. — 2000. — № 2. — С. 27–32.
4. Маличенко С.Б. Принципы диагностики, профилактики и фармакотерапии постменопаузального симптомокомплекса // Клинич. геронтология и гериатрия. — 1999. — № 1. — С. 60–70.
5. Насонов Е.Л. Остеопороз и заболевания сердечно-сосудистой системы // Кардиология. — 2002. — № 3. — С. 80–82.
6. Насонов Е.Л., Самсонов М.Ю. Новые направления исследования воспаления при ревматических заболеваниях // Избранные лекции по клинической ревматологии / Под ред. В.А. Насоновой и Н.В. Бунчука. — М.: Медицина. — 2001 — 270 с.
7. Руководство по остеопорозу / Под ред. Л.И. Беневоленской // М.: БИНОМ. — 2003. — С. 346–363.
8. Юренина 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.-гинеко. — 2001. — № 2. — С. 55–59.
9. Юренина С.В., Сметник В.П. Состояние костной ткани у женщин репродуктивного возраста в различные сроки. После овариэктомии // Акуш. и гинеко. — 1995. — № 3. — С. 41–44.
10. Browner W.S., Soole D.G. Non-Trauma mortality in elderly women with low bone mineral density // Lancet. — 1991. — Vol. 338. — P. 335–338.
11. Browner W.S., Pressman A.R. Association between low density and stroke // 1993. — Vol. 24. — P. 940–946.
12. Dinarello C.A., Moldaver L.L. Proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in rheumatoid arthritis. A primer for clinicians // Amgen. — 2001. — 300 p.
13. Europ. Consensus Development Conference on Menopause. Montreux, Switzerland / Eds.: M. H. Birkhauser, H. Rosenbaum, Editions // ESKA. — Paris. — 1995.
14. Fox D.A. The role of T cells in the immunopathogenesis of rheumatoid arthritis: new perspectives // Arthritis Rheum. — 1997. — Vol. 40. — P. 598–609.
15. Hofbauer L.C., Heufelder A.E. The role of osteoprotegerin and receptor activator of nuclear factor kB ligand in the pathogenesis and treatment of rheumatoid arthritis // Arthritis Rheum. — 2001. — Vol. 44. — P. 253–259.
16. O'Brien S., Ismail K.M.K., Jain K. Premenstrual syndrome and the menopause / The Management of the menopause. J.Studd (eds.). // The Parthenon Publishing Group. — 2003. — P. 111–119.
17. Riggs B.L. et al. Clinical trial of fluoride therapy in postmenopausal osteoporotic woman: extended observations and additional analysis // J. Bone Miner. Res. — 1994. — Vol. 9. — P. 265–275.
18. Von Euff A.W. The effect of estrogens and progestins on blood pressure regulations of normotensive women // J. AM Obstet. Gynecol. — 1971. — Vol. 109. — P. 887–892.
19. WHO Study Group Assesment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis // World Health Organization. Technical Report Series. — 1994. — Vol. 843. — 129 p.

COMPARATIVE ESTIMATION OF LIFE QUALITY IN WOMEN OF EARLY POSTMENOPAUSAL PERIOD DEPENDING ON LEVEL OF MDBT AFTER MENOPAUSAE DEVELOPED IN THE NATURAL WAY AND AS A RESULT OF OVARIOECTOMIA

Zazerskaja I.E., Djachuk A.V., Niauri D.A., Jakovlev V.G., Alexandrova L.A.

■ **Summary:** Last years the attention of researchers is involved in studying of role of calcic homeostasis infringements in development of not only bone rarefication, but also osteoartrosis, arteriosclerosis, arterial hypertension, demention. Mentioned diseases, alongside with a bone rarefication, are the most frequently occured in persons of advanced age. The given pathology is offered for defining(determining) as «estrogen-deficiency diseases», «calcium-scarce»diseases. The definition of pathogenetic interrelation between metabolic infringements in postmenopause and the various somatic pathology arising during the given period of time still remains one of the actual problems. The purpose of the present research was studying frequency of occurrence, a degree of expressiveness of climacteric symptoms and extragenital diseases depending on level of MDBT at women with identical duration of estrogen deficiency conditions after the introduction in natural and surgical menopause. 120 women in the age of 44–54 years old (mean age 52,5 ± 0,4 y.o.) were examined and included in the 1st group of study, the IIInd group consisted of 80 women after ovariectomy in the age of 38–52 y.o. (mean age 46,2 ± 2,3 y.o.). There were revealed that life quality of women who had entered in postmenopause after ovariectomy was worse in comparison with life quality of women in natural postmenopause. The certain interrelation between degree of some climacteric symptoms expressiveness, intensity of painful syndrome in osteo-muscular system, prevalence of extragenitaldiseases and level of MDBT was revealed.

■ **Key words:** postmenopause; ovariectomy; calcium-scarce illnesses; life quality

© С.В. Рищук, А.Г. Бойцов,
Д.Ф. Костючек, М.В. Гаврилова

Государственная медицинская академия
им. И.И. Мечникова,
Санкт-Петербург

СВЯЗЬ МЕЖДУ НЕКОТОРЫМИ ВОЗБУДИТЕЛЯМИ СЕКСУАЛЬНО-ТРАНСМИССИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И БАКТЕРИАЛЬНЫМ ВАГИНОЗОМ

■ Проанализированы четыре группы женщин, сформированных по характеру патологического процесса во влагалище. В первую группу вошли 77 пациенток с «классическим» бактериальным вагинозом. Вторую составили 63 женщины с бактериальным вагинозом и лейкоцитарным типом мазка. В третью вошли 157 пациенток с отсутствием клинических и лабораторных признаков вагиноза и наличием вагинита. Четвёртую (контрольную) группу составили обследованные (193 человека) без вышеуказанных патологических процессов и других заболеваний органов малого таза.

Установлена, соответственно, в 4,3; 15,3; 2,6 и 5,9 раза более частая выявляемость хламидий, микоплазм, уреоплазм и трихомонад при бактериальном вагинозе по сравнению с пациентками без вышеуказанного дисбиотического процесса в вагине. Прослеживается, соответственно, в 1,8 и 1,4 раза более частая идентификация хламидий и уреоплазм в диагностически значимом количестве при вагинозе с лейкоцитами по сравнению с «классическим» вариантом. Трихомонады определялись только при вагинозе с лейкоцитарным типом мазка, а *M. hominis* в диагностически значимом количестве одинаково часто идентифицировалась при обеих его разновидностях.

■ **Ключевые слова:** бактериальный вагиноз; возбудители сексуально-трансмиссивных заболеваний

В настоящее время инфекции влагалища занимают ведущее место в структуре воспалительных заболеваний женских половых органов. Бактериальный вагиноз (БВ) является одним из наиболее частых проявлений влагалищной инфекции и обнаруживается у каждой четвёртой женщины детородного возраста [10]. В соответствии с современными представлениями, БВ — инфекционный невоспалительный синдром полимикробной этиологии, обусловленный дисбиозом вагинального биотопа, который характеризуется резким увеличением количества облигатно- и факультативно-анаэробных условно-патогенных микроорганизмов, а также снижением количества или полным отсутствием лактобактерий [1, 3]. Многие авторы констатируют высокую частоту обнаружения микоплазм, уреоплазм, трихомонад и хламидий на фоне БВ [12, 19–21, 27, 28]. В частности, по данным Ломоносова К.М. [6], у 85 % пациенток основные заболевания, вызванные хламидиями, гонококками и трихомонадами в различных сочетаниях, ассоциировались с БВ. Длительная антибактериальная терапия усугубляла вышеуказанный дисбиотический процесс. Частота обнаружения *U. urealyticum* при БВ достигает 46 % и выше, в то время как у клинически здоровых женщин — от 4 до 45,8 %. У 40 % женщин с наличием *M. hominis* выявлялся БВ, у женщин без *M. hominis* — только у 9,3 % [5]. Однако единое мнение об участии генитальных микоплазм и других возбудителей сексуально-трансмиссивных заболеваний в развитии БВ отсутствует.

Кроме того, при подтверждении диагноза БВ нами было замечено различие в содержании лейкоцитов в вагинальных мазках, на которое также обращали внимание некоторые авторы. В классическом виде при бактериальном вагинозе лейкоцитарная инфильтрация слизистой влагалища не характерна [11, 24, 25] из-за подавления последней продуктами метаболизма бактерий, формирующих данный патологический микробиоценоз. Однако при бактериальном вагинозе в ряде случаев не исключается, наряду с наличием «ключевых клеток», присутствие лейкоцитов в количестве от 10 до 30 в поле зрения [4, 7, 17]. Однако клиническое значение развития лейкоцитоза на фоне БВ и его причины до конца не ясны.

В связи с этим целью настоящего исследования явилось изучение выявляемости некоторых возбудителей сексуально-трансмиссивных заболеваний (СТЗ) (хламидий, микоплазм, уреоплазм, трихомонад) у женщин с бактериальным вагинозом с учётом наличия или отсутствия лейкоцитов в вагинальном мазке.

Материалы и методы исследования

Обследованы 490 женщин, обратившихся с различными нарушениями в мочеполовой системе. Средний возраст пациенток — 26,5 лет. Хронический воспалительный процесс в придатках матки был диагностирован у 127 (25,9 %) пациенток, хронический эндометриоз — у 273 (55,7 %), хронический цистит — у 17 (3,5 %), по 2 случая с хроническим уретритом и пиелонефритом. Хронические

воспалительные процессы во влагалище различной этиологии имели место у 215 (43,9 %) больных, из которых бактериальной этиологии — у 107 (49,8%), трихомонадной — у 33 (15,3 %), кандидозной — у 75 (34,9 %). Спаечный процесс в пределах малого таза диагностирован у 26 женщин, из которых только у 12 — совместно с хроническим сальпингоофоритом. Бактериальный вагиноз определили у 140 (28,6 %) пациенток, при этом при незначительном (до 10 в поле зрения) содержании лейкоцитов в препарате («классический» вагиноз) — у 77, с лейкоцитами от 10 до 30 в поле зрения — у 63. Первичное и вторичное бесплодие различной этиологии было диагностировано, примерно, с одинаковой частотой (у 46 — 9,4 % и 42 — 8,6 % соответственно). Отягощённый акушерский и гинекологический анамнез имел место соответственно у 87 (17,8 %) и 46 (9,4 %) больных. Нарушение менструального цикла различной этиологии у 189 (38,6 %) женщин.

Подтверждение бактериального вагиноза проводили с учётом критериев, предложенных Amsel R. et al [11].

ДНК *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Trichomonas vaginalis* определяли с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием диагностических систем НПФ «Литех» (Москва). Количественный учёт микоплазм проводили с помощью набора для идентификации и диффе-

ренциального титрования генитальных микоплазм «MYCOPLASMA DUO» Sanofi diagnostics Pasteur согласно инструкции к указанным тест-системам. Минимальным диагностически значимым титром для микоплазм и уреаплазм был принят показатель 10^4 единиц изменения цвета в миллилитре (ЕИЦ/мл) [2]. Антитела (IgG и IgA) к *C. trachomatis* определяли с помощью ИФА (Orgenics, Израиль). У всех пациенток исследованы микроскопически мазки из влагалища и цервикального канала общепринятым методом [8]. Статистический анализ осуществляли с применением критерия Фишера и Хи-квадрат.

Результаты исследования и их обсуждение

Нами проанализированы четыре группы женщин, сформированных по характеру патологического процесса во влагалище. В первую группу вошли 77 пациенток с «классическим» бактериальным вагинозом. Вторую составили 63 женщины с бактериальным вагинозом и лейкоцитарным типом мазка (количество лейкоцитов от 10 до 30 и более в поле зрения). В третью вошли 157 пациенток с отсутствием клинических и лабораторных признаков вагиноза и наличием вагинита. Четвёртую (контрольную) группу составили обследованные (193 человека) без вышеуказанных патологических процессов и других заболеваний органов малого таза.

Взаимосвязь между различными патологическими процессами в вагине и некоторыми клинико-лабораторными показателями (n = 490)

Группы больных	1-я	2-я	3-я	4-я	p
	БВ «классический» (n = 77)	БВ с лейкоцитами (n = 63)	Вагиниты (n = 157)	Контрольная (n = 193)	
Показатели	Абс./М ± m %	Абс./М ± m %	Абс./М ± m %	Абс./М ± m %	
IgG к хламидиям	43 55,8 ± 5,7	39 61,9 ± 6,1	76 48,4 ± 3,9	98 50,8 ± 3,6	
IgG + IgA к хламидиям	19 24,7 ± 4,9	16 25,4 ± 5,5	44 28 ± 3,6	56 29 ± 3,3	
ДНК хламидий	17 22,1 ± 4,7	25 39,7 ± 6,2	9 5,7 ± 1,9	16 8,3 ± 1,9	p ^{1-2*} , p ^{1-3***} , p ^{1-4**} , p ^{2-3***} , p ^{2-4***}
ДНК <i>M.hominis</i> ЕИЦ < 10 ⁴	7 9,1 ± 3,3	3 4,8 ± 2,7	11 7,0 ± 2,0	19 9,8 ± 2,1	
ДНК <i>M.hominis</i> ЕИЦ ≥ 10 ⁴	37 48,1 ± 5,7	36 57,1 ± 6,2	9 5,7 ± 1,9	3 1,6 ± 0,9	p ^{1-3***} , p ^{1-4***} , p ^{2-3***} , p ^{2-4***} , p ^{3-4*}
ДНК <i>U.urealyticum</i> ЕИЦ < 10 ⁴	8 10,4 ± 3,5	1 1,6 ± 1,6	3 1,9 ± 1,1	33 17,1 ± 2,7	p ^{1-3**} , p ^{2-4**} , p ^{3-4***}
ДНК <i>U.urealyticum</i> ЕИЦ ≥ 10 ⁴	31 40,3 ± 5,6	36 57,1 ± 6,2	75 47,8 ± 3,9	36 18,7 ± 2,8	p ^{1-2*} , p ^{1-3**} , p ^{1-4***} , p ^{2-4***} , p ^{3-4***}
<i>Trichomonas vaginalis</i>	0	24 38,1 ± 6,1	10 6,4 ± 1,9	0	p ^{1-2***} , p ^{1-3*} , p ^{2-3***} , p ^{2-4***} , p ^{3-4***}

Достоверность различия * p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001

Специфические противохламидийные иммуноглобулины класса G (табл.) в сыворотке крови с одинаковой частотой определялись во всех четырёх группах больных. Аналогичные результаты были получены по выявлению одновременно обеих разновидностей иммуноглобулинов (G и A). Хламидии в ПЦР с максимальной частотой определялись в группе женщин с бактериальным вагинозом и лейкоцитарным типом мазка (у $39,7 \pm 6,2\%$), в 1,8 раза реже – в первой группе ($p < 0,05$). Только у 9 ($5,7 \pm 1,9\%$) и 16 ($8,3 \pm 1,9\%$) пациенток были обнаружены хламидии, соответственно, в 3-й и 4-й группах (различие между ними и предыдущими группами по данному показателю статистически достоверно при $p < 0,001$). Частота обнаружения микоплазм (*M. hominis*) методами ПЦР и культуральным в количестве $< 10^4$ ЕИЦ/мл достоверно не отличалась во всех рассматриваемых группах женщин. Микоплазмы в количестве $\geq 10^4$ ЕИЦ/мл чаще всего были обнаружены в половых путях у женщин первых двух групп (соответственно, у $48,1 \pm 5,7\%$ и $57,1 \pm 6,2\%$). В 9 раз реже обнаруживались *M. hominis* в количестве $\geq 10^4$ ЕИЦ/мл у больных с вагинитами ($p < 0,001$), и в единичных случаях их обнаруживали в контрольной группе. Наибольшая частота встречаемости уреоплазм в количестве $< 10^4$ ЕИЦ/мл установлена нами у женщин с «классическим» бактериальным вагинозом и в контрольной группе (соответственно, у $10,4 \pm 3,5\%$ и $17,1 \pm 2,7\%$). Единичные случаи определения уреоплазм в указанном количестве были во 2-й и 3-й группах. Уреоплазмы в диагностически значимом количестве ($\geq 10^4$ ЕИЦ/мл) с наибольшей частотой (у $57,1 \pm 6,2\%$) были выявлены у женщин с бактериальным вагинозом и лейкоцитарным типом мазка. В первой группе уреоплазмы в количестве $\geq 10^4$ ЕИЦ/мл выявлялись реже ($40,3 \pm 5,6\%$), чем во второй группе ($p < 0,05$). У пациенток с вагинитом *U. urealyticum* ($\geq 10^4$ ЕИЦ/мл) выявлены в 75 из 157 ($47,8 \pm 3,9\%$) случаев (различие между 2-й и 3-й группами незначительно). У женщин контрольной группы частота встречаемости *U. urealyticum* была ниже ($18,7 \pm 2,8\%$), чем в предыдущих группах ($p < 0,001$), хотя оставалась на достаточно высоких цифрах.

Трихомонады выявляли значительно чаще у женщин с бактериальным вагинозом и лейкоцитарным типом мазка (у $38,1 \pm 6,1\%$), в 6 раз реже – у пациенток с вагинитом ($p < 0,001$). Ни в одном случае трихомонады не были обнаружены в первой и контрольной группах.

Таким образом, хламидии, трихомонады, микоплазмы (*M. hominis*) и уреоплазмы на фоне бактериального вагиноза выявляли чаще, чем у женщин контрольной группы. Это ещё раз под-

тверждает значение нормальной влагалищной микрофлоры в защите от инфекций, передаваемых половым путём. Наши данные относительно более высокой частоты обнаружения на фоне вагиноза *M. hominis* и *T. vaginalis* сочетаются с данными литературы [12, 19–21, 27]. Полученные нами результаты по частоте встречаемости уреоплазм и хламидий при БВ также согласуются с результатами исследований других авторов [16, 19, 23, 26, 28]. В то же время остается открытым вопрос: как изменяется течение БВ при сочетанном инфицировании различными возбудителями СТЗ?

Нам удалось установить различия в выявляемости хламидий, уреоплазм и трихомонад в половых путях у женщин с вагинозом в зависимости от выраженности лейкоцитарной реакции в мазке (рис.). В первую очередь следует отметить, что трихомонады чаще всего присутствовали в мазке, характерном для вагиноза и с лейкоцитами в количестве от 10 до 30 в поле зрения.

На фоне вагиноза в сочетании с лейкоцитозом статистически достоверно чаще выявлялся факт инфицированности женщин хламидиями и уреоплазмами. При этом уреоплазмы выявляли в диагностически значимом количестве. В то же время *M. hominis* в количестве $\geq 10^4$ ЕИЦ/мл определялись одинаково часто при обоих вариантах данного дисбиотического процесса.

На наш взгляд, обнаружение при бактериальном вагинозе лейкоцитов от 10 до 30 в поле зрения в препарате можно рассматривать как сочетание двух патологических процессов влагалища, связанное с хламидийной, уреоплазменной и трихомонадной инфекцией, при которых имеет место воспалительный процесс и дисбиоз, осложняющий указанные инфекции. Monif G.R.G. и Baker D.A. [22] также предполагают, что наличие большого количества лейкоцитов при бактериальном вагинозе нужно рассматривать в первую очередь как проявление вагинита.

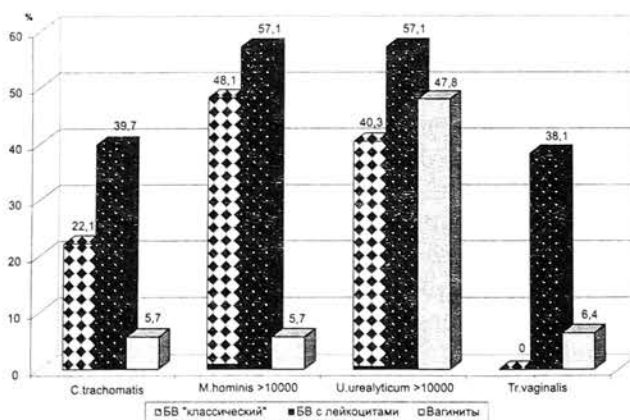


Рис. Выявляемость наиболее значимых лабораторных тестов по инфекции у пациенток с бактериальным вагинозом и вагинитом

При микоплазменной инфекции прослеживается другая закономерность: патоген одинаково часто выявлялся в диагностических количествах при обоих микроскопических вариантах вагиноза. Возможно, это свидетельствует в пользу гипотезы о существенной роли *M. hominis* в патогенезе собственно, бактериального вагиноза.

С практической точки зрения следует, что при обнаружении вагиноза вообще и, особенно, с лейкоцитарным вариантом мазка при скрининговых осмотрах женщин требуется обязательное их углублённое обследование на хламидии, уреоплазмы и трихомонады, так как не сам вагиноз, а ассоциированные с ним патогены представляют опасность для половых партнёров [9, 13, 18].

Формирование бактериального вагиноза у женщин, по мнению некоторых авторов, не зависит от проведения антибактериальной терапии у их половых партнёров [14, 15]. С другой стороны, по данным [13, 18], обнаружение БВ у женщин нередко предполагает лечение их сексуальных партнёров от СТЗ (хламидиоза, микоплазмоза, трихомониаза). Половая передача происходит не вагиноза, а ассоциированных с ним патогенов. В меньшей степени это относится к представителям нормальной микрофлоры влагалища, участвующим непосредственно в формировании вагиноза. Основываясь на результатах наших исследований, можно говорить о том, что вероятность инфицирования половых партнёров хламидиями, уреоплазмами и трихомонадами с формированием уретрита значительно увеличивается при обнаружении у женщин БВ в «классическом» варианте, однако в 2 раза чаще – при сочетании БВ и лейкоцитов в мазке [9, 13, 18].

Выводы

1. Установлена, соответственно, в 4,3; 15,3; 2,6 и 5,9 раза более частая выявляемость хламидий, микоплазм, уреоплазм и трихомонад при бактериальном вагинозе по сравнению с пациентками без вышеуказанного дисбиотического процесса в вагине.

2. Прослеживается, соответственно, в 1,8 и 1,4 раза более частая идентификация хламидий и уреоплазм ($\geq 10^4$ ЕИЦ/мл) при БВ с лейкоцитами по сравнению с «классическим» вариантом. Необходимо отметить, что трихомонады определяли только при БВ с лейкоцитарным типом мазка, а *M. hominis* в диагностическом количестве одинаково часто идентифицировалась при обоих его разновидностях.

Литература

1. Анкирская А.С. Бактериальный вагиноз // Акуш. и гин. – 2005. – № 3. – С. 10–13.
2. Инструкция по применению тест-системы «MYCOPLASMA DUO» Sanofi Diagnostics Pasteur. – М.: Изд. Московского представительства САНОФИ, 2000. – С. 7.
3. Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз. – СПб.:ООО «Нева-Люкс», 2001. – 364 с.
4. Кира Е.Ф. Практический справочник акушера-гинеколога / Е.Ф. Кира, Г.Н. Пономаренко, В.Г. Скворцов [и др.]. – СПб.: «Стройлеспечать», 1997. – 312 с.
5. Кисина В.И. Бактериальный вагиноз: современное состояние проблемы / В.И. Кисина, Н.А. Полищук, Е.Ю. Канищева // Вестн. дерматологии и венерологии. – 2003. – № 4. – С. 16–22.
6. Ломоносов К.М. Проблема бактериального вагиноза в практике дерматовенеролога // Рос. Журнал кожных и вен. болезней. – 2004. – № 1. – С. 58–60.
7. Назарова Е.К. Микробиоценоз влагалища и его нарушения (этиология, патогенез, клиника, лабораторная диагностика) / Е.К. Назарова, Е.И. Гиммельфарб, Л.Г. Созаева // Клиническая лабораторная диагностика. – 2003. – № 2. – С. 25–32.
8. Овчинников Н.М. Лабораторная диагностика заболеваний, передающихся половым путём / Н.М. Овчинников, В.Н. Беднова, В.В. Делекторский. – Москва: Медицина, 1987. – 304 с.
9. Рищук С.В. Значение различных вариантов бактериального вагиноза у женщин в формировании органо-патологии у мужчин – их половых партнёров / С.В. Рищук, Д.Ф. Костючек, А.Г. Бойцов // Материалы 40-й научно-практической конференции дерматовенерологов и врачей смежных специальностей Санкт-Петербурга «Актуальные проблемы дерматологии. Контроль и профилактика инфекций, передаваемых половым путём». – СПб. – 2005. – С. 82–83.
10. Тареева Т.Г. Рецидивирующий бактериальный вагиноз у беременных: связь с заболеваниями, передаваемыми половым путём / Т.Г. Тареева, В.А. Туманова, И.И. Ткачёва [и др.] // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. – 1999. – № 3. – С. 68–70.
11. Amsel R. Nonspecific vaginitis. Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations / R. Amsel, P.A. Totten, C.A. Spiegel [et al.] // Am. J. Med. – 1983. – Vol. 74, N 1. – P. 14–22.
12. Arroyo R. Two Trichomonas vaginalis surface proteinases bind to host epithelial cells and are related to levels of cytoadherence and cytotoxicity / R. Arroyo, J.F. Alderete // Arch. Med. Res. – 1995. – Vol. 26, N 3. – P. 279–285.
13. Arumainayagam J.T. Anaerobic vaginosis: study of male sexual partners / J.T. Arumainayagam, Y. de-Silva, M. Shahmanesh // Int. J. STD AIDS. – 1991. – Vol. 2, N 2. – P. 102–4.
14. Bump R.C. 3d Bacterial vaginosis in virginal and sexually active adolescent females: evidence against exclusive sexual transmission / R.C. Bump, W.J. Buesching // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1988. – Vol. 158, N 4. – P. 935–9.
15. Colli E., Landoni M., Parazzini F. Treatment of male partners and recurrence of bacterial vaginosis: a randomised trial // Genitourin. Med. – 1997. – Vol. 73, N 4. – P. 267–70.
16. Eहेifer T.A., Forsyth P.S., Durfee M.A. et al. Nonspecific vaginitis: role of Haemophilus vaginalis and treatment with metronidazole // N. Engl. J. Med. – 1978. – Vol. 298. – P. 1429–34.
17. Henry-Suchet J. Clinical and colposcopic aspects of bacterial vaginosis // Rev. Fr. Gynecol. Obstet. – 1993. – Vol. 88, 3 Pt 2. – P. 199–201.
18. Keane F.E.A., Thomas B.J., Gilroy C.B. et al. The association of Chlamydia trachomatis and Mycoplasma genitalium with non-gonococcal urethritis: observations on heterosexual men and their female partners // Int. J. STD AIDS. – 2000. – Vol. 11. – P. 435–439.
19. Krohn M.A., HiUier S.L., Eschenbach D.A. Comparison of methods for diagnosing bacterial vaginosis among pregnant

- women // *J. Clin. Microbiol.* – 1989. – Vol. 7. – P. 1266–71.
20. Mardh P.A., Elshibly S., Rallings I. et al. Vaginal flora changes associated with *Mycoplasma hominis* // *J. Obstet. Gynecol.* – 1997. – P. 173–178.
21. Martius J., Krohn M.A., Hillier S.L. et al. Relationships of vaginal *Lactobacillus* species, cervical *Chlamydia trachomatis* and bacterial vaginosis to preterm birth // *Obstet. Gynecol.* – 1988. – Vol. 71. – P. 89–95.
22. Monif G.R.G., Baker D.A. Infections diseases in obstetric and gynecology (fifth edition). – 2005. – 723 p.
23. Priestley C.J., Jones B.M., Dhar J. et al. What is normal vaginal flora? // *Genitourin. Med.* – 1997. – Vol. 73, N 1. – P. 23–28.
24. Spiegel C.A., Amsel R., Echenbach D. et al. Anaerobic bacteria in nonspecific vaginitis // *N. Engl. J. Med.* – 1980. – Vol. 303, N 11. – P. 601–607.
25. Spiegel C.A., Amsel R., Holmes K.K. Diagnosis of bacterial vaginosis by direct Gram stain of vaginal fluid // *J. Clin. Microbiol.* – 1983. – Vol. 18, N 1. – P. 170–177.
26. Taylor-Robinson D., McCormack W.M. *Mycoplasmas* in human genitourinary infections. – New-York, 1979.
27. Van der Meijden W.I., Duivenvoorden H.J., Both-Patoir H.C. et al. Clinical and laboratory findings in women with bacterial vaginosis and trichomoniasis versus controls // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 1988. – Vol. 28, N 1. – P. 39–52.
28. Ward H., Taylor-Robinson D. Impact of bacterial vaginosis on detection of chlamydial infection // *Int J. STD AIDS.* – 2004. – Vol. 15, N 3. – P. 209–10.

THE CONNECTION BETWEEN THE SOME AGENTS OF SEX-TRANSMITTING DISEASES AND BACTERIAL VAGINOSIS

Rishchuk S.V., Kostjuchek D.F., Bojtsov A.G., Gavrilova M.V.

■ **Summary:** Women were placed in one of four groups according to their vaginal pathological state. 77 patients with «classical» bacterial vaginosis (BV) were included in the first group. The second group included 63 women with BV and leukocytes in the vaginal smear. The third group consisted of 157 patients without clinical and laboratory criteria of BV, but with bacterial vaginitis. The fourth group (control group) totalized 193 people without any of the above pathological processes in the vagina or other diseases of the pelvis.

Chlamydia, *Mycoplasma*, *Ureaplasma* and *Trichomonas* were found significantly more often in women with BV than in those without (4,3; 15,2; 2,6; 5,9 times accordingly). *Chlamydia* and *Ureaplasma* in diagnostic levels were identified more often in the patients with BV and leukocytes than in those with the «classical» variant (1,8 and 1,4 times accordingly). *Trichomonas* was found only in the patients with BV and leukocytes; and *M.hominis* in diagnostic levels was identified in both variants equally.

■ **Key words:** bacterial vaginosis; agents of sex-transmitting diseases

© Л.И. Королева, И.И. Евсюкова,
А.М. Савичева, В.Б. Аникин,
С.А. Сельков

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

ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СИСТЕМЫ ИНТЕРФЕРОНА У МАТЕРЕЙ И ИХ ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ С ВНУТРИУТРОБНОЙ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

■ Изучены особенности функционального состояния системы ИФН у 22 матерей и их доношенных детей, инфицированных ВПГ и ЦМВ. Полученные данные указывают на необходимость определения ИФН-статуса у доношенного ребенка при решении вопроса о применении препаратов ИФН в комплексной терапии внутриутробных вирусных инфекций.

■ **Ключевые слова:** новорожденные дети; интерферон; вирус простого герпеса; цитомегаловирус

Введение

В структуре перинатальной заболеваемости ведущее место продолжают занимать внутриутробные инфекции (ВУИ), вызванные вирусами из семейства герпесвирусов — вирусом простого герпеса (ВПГ) и цитомегаловирусом (ЦМВ), что указывает на необходимость изучения особенностей состояния иммунитета при данной патологии [10–13].

Известно, что ключевая роль в противовирусной защите организма принадлежит системе интерферона (ИФН). Повышение продукции ИФН в ответ на антигенную стимуляцию вирусами является наиболее быстрой и ранней реакцией организма, значительно опережающей возникновение специфических иммунных реакций [1]. Однако функциональное состояние системы ИФН у новорожденных детей, инфицированных ВПГ и ЦМВ, требует изучения, так как данные литературы, касающиеся этой проблемы, немногочисленны и противоречивы [3, 6]. В доступной литературе мы не встретили сообщений, касающихся изучения функционального состояния системы ИФН у матерей и их доношенных новорожденных детей, инфицированных ВПГ и ЦМВ. Между тем, данные такого сравнительного анализа могут быть использованы в качестве объективных критериев при решении вопроса о целесообразности назначения интерферонов или их индукторов в случае ВУИ герпетической или цитомегаловирусной этиологии. Функциональное состояние системы ИФН оценивается с помощью интерферонового статуса (ИФН-статуса) по следующим показателям: количеству циркулирующего в крови ИФН (сывороточный ИФН), уровню продукции α/β -ИФН и γ -ИФН клетками крови человека *in vitro* при стимуляции их вирусами и/или митогенами [2].

Целью настоящей работы явилось изучение особенностей функционального состояния системы ИФН у матерей и их доношенных новорожденных детей в сопоставлении с клиническим течением ВУИ вирусной этиологии.

Материалы и методы исследования

Проведено комплексное клинко-иммунологическое и вирусологическое обследование 38 пар мать–ребенок. Основную группу составили 22 матери и их доношенные новорожденные дети, у которых была диагностирована внутриутробная вирусная инфекция. Дети были обследованы в связи с высоким риском внутриутробного инфицирования вирусами ЦМВ и ВПГ. В контрольную группу вошли 16 здоровых матерей и их здоровые доношенные новорожденные.

Диагноз ВУИ вирусной этиологии был поставлен на основании выявления в крови методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) ДНК ВПГ I и/или II типа у 14-ти детей и ДНК ЦМВ у 7-ми детей. Еще у одного ребенка одновременно были выделены ДНК

ВПГ и ЦМВ. Всем детям проводили микробиологическое исследование для выявления грамположительной и грамотрицательной микрофлоры, определяли также ДНК хламидий, микоплазм и уреаплазм.

Масса тела новорожденных основной группы при рождении колебалась от 2140 до 3340 г (в среднем $2794,00 \pm 86,24$ г), длина — от 45 до 53 см (в среднем $48,68 \pm 0,46$ см). Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте жизни у 19-ти детей основной группы составляла 7–8 баллов, у 3-х — 6 баллов. Масса тела новорожденных контрольной группы колебалась от 2750 до 4300 г (в среднем $3373,75 \pm 114,76$ г), а длина — от 48 до 55 см (в среднем $50,56 \pm 0,47$ см), оценка по шкале Апгар на 1-й минуте жизни была 8–9 баллов.

Показатели ИФН-статуса определяли биологическим методом, предложенным Кондрачевой Г.А. и соавт., [4] с некоторыми модификациями [8]. В качестве тест-культуры использовали клетки карциномы легкого человека L-41, индикаторным вирусом являлся вирус везикулярного стоматита. Индуктором продукции интерферона α/β являлся вирус болезни Ньюкасла, а для интерферона γ — фитогемагглютинин. Результаты анализа выражали в МЕ/ активности ИФН на 1 мл сыворотки крови. Кровь для исследований в количестве 3 мл брали на 3–7-е сутки после родов у матерей из подкожной вены локтевого сгиба, а у новорожденных — из поверхностных вен головы.

Полученные данные обработаны на персональном компьютере IP IV с помощью программы «Statistica» (версия 5,5a).

Результаты и обсуждение

Результаты исследований показали, что у матерей основной группы уровень сывороточного ИФН и индуцированная продукция γ -ИФН не отличаются от таковых у матерей контрольной группы ($p > 0,05$), а индуцированная продукция α/β -ИФН выше ($p < 0,01$) (табл.). Из таблицы видно, что у детей основной группы уровень сывороточного интерферона ниже, а стимулированная продукция α/β -ИФН и γ -ИФН выше, чем у детей контрольной группы.

В наших предыдущих исследованиях мы ус-

тановили, что уровень сывороточного ИФН у здоровых доношенных детей коррелирует с таковым у их матерей: он тем ниже, чем меньше его уровень у матери ($r = 0,5$; $p < 0,05$). Выявлена прямая корреляционная связь между показателями стимулированной продукции γ -ИФН ($r = 0,64$; $p < 0,001$) и обратная между показателями α/β -ИФН ($r = -0,6$; $p < 0,01$) у здоровых доношенных новорожденных детей и их матерей [5]. Оказалось, что при наличии у детей ВУИ вирусной этиологии подобные корреляционные связи отсутствуют. Очевидно, выявленные изменения ИФН-статуса отражают особенности функционального состояния системы ИФН у новорожденных с вирусной инфекцией.

При индивидуальном анализе показателей ИФН статуса у детей с ВУИ вирусной этиологии оказалось, что продукция ИФН- α/β в ответ на индукцию была выше нормы у 9 детей, соответствовала норме у 12 (125–200 МЕ/мл), и лишь у одного ребенка этот показатель был снижен. Стимулированная продукция γ -ИФН была выше нормы у 12 детей, соответствовала норме у 10 (54–85 МЕ/мл).

При сопоставлении показателей ИФН-статуса с клиническим состоянием детей оказалось, что у детей основной группы специфических проявлений цитомегаловирусной и герпетической инфекций в раннем неонатальном периоде не было. Следует подчеркнуть, что у всех матерей основной группы также отсутствовали клинические проявления инфекций, вызванных ВПГ и ЦМВ, как во время беременности, так и в послеродовом периоде (только у 5-ти матерей основной группы в анамнезе имелись указания на эпизоды генитального герпеса до родов). При этом в крови у всех матерей определялись антитела IgG к ВПГ в титре 1:100 и антитела IgG к CMV в титрах от 4 до 6 u/ml.

Из особенностей клинического состояния детей основной группы можно отметить наличие у 6 из них асимметричной формы ЗВУР (гипотрофия III). У детей с ЗВУР отмечался нормальный или сниженный уровень сывороточного ИФН, при этом стимулированная продукция α/β -ИФН и γ -ИФН была нормальной или повышенной. Как известно, наличие ЗВУР с гипотрофией III степени указывает на длительное неблагоприятное в

Показатели ИФН-статуса у матерей и их доношенных новорожденных детей с вирусной инфекцией (M \pm m).

Группы Показатели	Матери		Дети		
	Основная n = 22	Контрольная n = 16	Основная n = 22	Контрольная n = 16	
Сывороточный ИФН (МЕ/мл)	26,90 \pm 0,77	27,17 \pm 0,63	26,36 \pm 0,49 *	29,31 \pm 0,68	
продукция ИФН in vitro (МЕ/мл)	α/β -ИФН	125,75 \pm 11,05*	82,92 \pm 10,14	210,36 \pm 12,20 *	160,88 \pm 18,26
	γ -ИФН	56,35 \pm 5,03	52,50 \pm 7,62	95,09 \pm 6,71 *	69,9 \pm 7,8

* — $p < 0,01$ — достоверность различий показателей от контроля

антенатальном периоде и, по данным литературы, может иметь место у детей с ВУИ, вызванной ВПГ или ЦМВ [7]. Однако анализ состояния здоровья матерей и особенностей течения гестационного периода свидетельствовали о том, что существенную роль в формировании задержки внутриутробного развития играло развитие хронической плацентарной недостаточности вследствие наличия у матерей патологии эндокринной (3) и сердечно-сосудистой систем (4), органов дыхания (3), урогенитального тракта (6). В анамнезе у матерей имели место невынашивание (4), бесплодие (2), неразвившаяся беременность (2). Настоящая беременность у 3 матерей осложнялась анемией, у 2 — гестозом. У всех беременность протекала с многократно повторяющейся угрозой прерывания, хронической гипоксией плода в результате рано формирующейся плацентарной недостаточности, морфологическим субстратом которой являлась патологическая незрелость ворсин хориона. При гистологическом исследовании в последах выявлены инволютивно-дистрофические процессы, циркуляторные расстройства, а также участки с тесно расположенными ворсинами, многие из которых были лишены трофобласта за счет фибринолиза. Во всех наблюдениях, несмотря на отставание созревания ворсин хориона, обнаружено увеличение количества функционально активных синцитиальных узлов. Воспалительные изменения в плаценте и в оболочках в 2-х случаях были представлены в виде очагового децидуита, а в 4-х — в виде виллезита и интервиллезита с сужением и облитерацией просвета сосудов. Вышеуказанные изменения соответствовали субкомпенсированной форме плацентарной недостаточности, что определило задержку внутриутробного развития плода и рождение детей с ЗВУР.

Как известно, неврологические нарушения — наиболее частый клинический синдром внутриутробной вирусной инфекции, вызванной ВПГ и ЦМВ. В наших наблюдениях у детей с ЗВУР (инфицированных ЦМВ) отмечалась умеренная неврологическая симптоматика по типу синдрома гипервозбудимости ЦНС (сосательный рефлекс был сохранен), которую в 3-х случаях можно было связать с перенесенной в родах легкой асфиксией (оценка по шкале Апгар 6 баллов). Неврологические симптомы (раздраженный крик, тремор конечностей и подбородка, оживление врожденных рефлексов) исчезли к 5–7-му дню жизни. Нейросонографическое исследование специфических изменений не обнаружило. Во всех случаях отмечалось повышение эхоплотности в перивентрикулярных зонах головного мозга, которое регрессировало к исходу 5–6-х суток жизни.

У 4-х детей с ЗВУР отмечалась желтуха с мак-

симальным уровнем общего билирубина на 3–4-й день жизни — 260 мкмоль/л, которая была обусловлена полицитемией (уровень трансаминаз был в норме). Максимальная убыль массы тела только у одного ребенка с ЗВУР составила 8 %, ее восстановление отмечалось к 9-му дню жизни. У остальных 5-ти детей максимальная убыль массы тела не превышала 5–6 % от первоначальной, ее восстановление происходило на 5–7-е сутки жизни. В клиническом анализе крови на 5-й день жизни у 5-ти детей отмечался моноцитоз (> 10 %). У 4-х детей наблюдался замедленный перекрест лейкоцитарной формулы. Все дети с ЗВУР были приложены к груди матери на 2–3-й дни жизни и выписаны в удовлетворительном состоянии под наблюдение участкового педиатра.

Клиническое состояние еще 16-ти детей основной группы в периоде ранней неонатальной адаптации не отличалось от клинического состояния детей контрольной группы. У детей основной группы отмечался нормальный или сниженный уровень сывороточного ИФН, при этом стимулированная продукция α/β -ИФН и γ -ИФН была нормальной или повышенной (только у одного ребенка продукция α/β -ИФН в ответ на индукцию была снижена — 98 МЕ/мл). Гистологическое исследование последов свидетельствовало о соответствии ворсин хориона сроку доношенной беременности. Лишь в 2-х случаях развилась хроническая субкомпенсированная плацентарная недостаточность, при этом отмечалось диссоциированное созревание ворсин хориона, умеренное увеличение отложений фибриноида в базальной пластине. Компенсаторные реакции были выражены значительно как за счет синцитиальных узлов, так и за счет сосудистого компонента, что позволило детям родиться с соответствующими доношенному сроку беременности масса-ростовыми показателями. Воспалительные изменения имелись только в 5 случаях в виде очагового децидуита. В клиническом анализе крови у детей патологии не выявлено. Все новорожденные находились на грудном вскармливании с первого дня жизни, максимальная убыль массы тела на 3–4-й день жизни у них составляла 3–6 %. Все дети восстановили первоначальную массу к 5–7-му дню жизни.

Учитывая нормальное течение раннего неонатального периода, все новорожденные основной группы были выписаны на 6–14-й день жизни без этиотропного лечения при условии их дальнейшего диспансерного наблюдения.

При обследовании в возрасте 3, 6 и 12-ти месяцев детей основной группы — ДНК ВПГ и ЦМВ в крови не обнаружено, также в крови у всех отсутствовали специфические антитела IgG и IgM к

ВПП и ЦМВ. Диспансерное наблюдение за детьми до 3-летнего возраста показало, что 16 детей оставались здоровыми, их массо-ростовые показатели и психомоторное развитие соответствовали возрасту. Физическое развитие 6-ти детей, имевших при рождении ЗВУР (гипотрофию III степени), в возрасте 1-го года соответствовало норме. На 1-м году жизни 4 ребенка наблюдались невропатологом в связи с наличием у них признаков гипертензионного синдрома (3) и/или синдрома двигательных нарушений (3), в связи с чем им проводили комплексную терапию, включавшую ноотропные препараты, салуретики, лекарственные средства, улучшающие мозговое кровообращение, витамины группы В, физиотерапевтические процедуры. В конце третьего года жизни признаки резидуальной патологии ЦНС отмечены только у одного ребенка в виде задержки речевого развития. Два ребенка на первом году жизни более 4-х раз перенесли острые респираторные заболевания, но эти же дети в возрасте 2–3-х лет болели редко (1–2 раза в год). Атопический дерматит отмечен у 2-х детей в возрасте до 1-го года и у 1-го — в возрасте 3-х лет.

Таким образом, длительное проспективное наблюдение за здоровьем доношенных новорожденных детей, родившихся инфицированными ВПП и ЦМВ, но при этом имевших нормальную или повышенную способность к продукции α/β -ИФН и γ -ИФН, показало отсутствие клинических проявлений заболевания не только в раннем неонатальном периоде, но и в последующие годы жизни. Следовательно, можно считать, что функциональная активность системы ИФН способствует своевременной элиминации возбудителя в результате адекватной мобилизации противовирусных механизмов. Наши данные согласуются с мнением других авторов, которые считают, что способность к гиперпродукции γ -ИФН позволяет новорожденным избежать развития инфекционного заболевания при внутриутробном вирусном заражении [9]. Вместе с тем, нельзя исключить роль α/β -ИФН в становлении противoinфекционной резистентности у новорожденных детей. Полученные данные указывают на необходимость определения ИФН-статуса у доношенного ребенка при решении вопроса о применении препаратов ИФН в комплексной терапии внутриутробных вирусных инфекций.

Литература

1. *Еришов Ф.И.* Антивирусные препараты. — М.: Медицина, 1998.

2. *Еришов Ф.И.* Система интерферона в норме и при патологии. — М.: Медицина, 1996.
3. *Кешишян Е.С.* Состояние системы интерферона в норме и при инфекционной патологии / Кешишян Е.С., Малиновская В.В., Дементьева Г.М. и др. // Современные подходы в лечении некоторых актуальных инфекций в педиатрической и акушерской практике: Сб. метод. рекомендаций и пособий для врачей / Ред. Н.В. Скрипченко. — М., 1999. — С. 44–48.
4. *Кондратьева Г.А.* Определение противовирусной активности интерферонов человека микрометодом / Кондратьева Г.А., Екимов Е.Д., Иовлев В.И. // Реаферон: Сборник научных трудов. — Л., — 1988.
5. *Королева Л.И.* Интерфероновый статус у здоровых доношенных новорожденных детей и их матерей / Королева Л.И., Евсюкова И.И., Сельков С.А., Аникин В.Б. // Физиология человека. — 2003. — Т. 29, № 5. — С. 156–158.
6. *Кочергина С.А.* Лабораторная диагностика цитомегаловирусной инфекции у детей первых месяцев жизни / Кочергина С.А., Теплова С.Н., Русанова Н.Н. и др. // Журнал микробиол. — 2000. — № 2. — С. 116–118.
7. *Ожегов А.М.* Клинико-иммунологическая характеристика активной цитомегаловирусной и сочетанной с ней инфекции у детей 1 года жизни / Ожегов А.М., Мальцев С.В., Мьякишева Л.С. // Педиатрия. — 2001. — № 2. — С. 26–31.
8. Определение интерферонового статуса как метод оценки иммунореактивности при различных формах патологии: Пособие для врачей / Киселев О.И. и др. — М., — СПб., — 2002. — 25 с.
9. *Пинаева А.В.* Состояние цитокиновой системы и клеточного иммунитета при инфекционно-воспалительных заболеваниях у новорожденных детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., — 2002. — 23 с.
10. Протоколы диагностики, лечения и профилактики внутриутробных инфекций у новорожденных детей. — М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ. — 2001. — 94 с.
11. *Самсыгина Г.А.* Современные проблемы внутриутробных инфекций // Педиатрия. — 1997. — № 5. — С. 34–35.
12. *Сидорова И.С.* Внутриутробные инфекции: хламидиоз, герпес, цитомегалия / Сидорова И.С., Черниченко И.Н. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 1998. — № 3. — С. 7–13.
13. *Donner C.* Prenatal diagnosis of 52 pregnancies at risk for congenital cytomegalovirus infection / Donner C., Leisnard C., Content J. et al. // Obstet. Gynecol. — 1993. — Vol. 82. — P. 481–486.

THE FUNCTIONAL PROPERTY OF INTERFERON STATUS IN MOTHERS AND THEIR FULL-TERM INFANTS WITH INTRAUTERINE VIRAL INFECTION

Koroleva L.I., Evsyukova I.I., Savicheva A.M., Anikin V.B., Selkov S.A.

■ **Summary:** The functional property of interferon status was studied in 22 mothers and their full-term infants infected with Herpes Simplex Virus and Cytomegalovirus. The findings showed the necessity of interferon status definition in full-term infant for solving the questions about using interferon agent in the complex treatment of viral disease.

■ **Key words:** full-term infants; interferon; *Herpes Simplex Virus*; *Cytomegalovirus*

© А.Г. Савицкий

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

О ВОЗМОЖНОСТИ УТОЧНЕНИЯ СТЕПЕНИ ГОТОВНОСТИ ШЕЙКИ МАТКИ К РОДАМ С ПОМОЩЬЮ КОМПЛЕКСНОЙ СОНОГРАФИЧЕСКОЙ БИОМЕТРИИ

■ Использована ультразвуковая оценка эхоплотности шейки матки по «шкале серого» с одновременным использованием гистограмм в шести стандартных участках одинаковой площади, каждый из которых располагался в центральных зонах наружного зева, средней трети шейки и области внутреннего зева. Полученная информация после компьютерной обработки позволяла получить объективную информацию об эхоплотности ткани в исследуемых зонах. Параллельно определялись метрические характеристики шейки матки с оценкой её состояния по шкале Бишоп. Было установлено, что эхографическая структура тканей шейки отражает происходящие в ней морфологические изменения, которые характеризуют степень её готовности к родам. Метод даёт возможность с достаточной для клиники точностью различить, как минимум, три эхотипа шейки — гипер-, поли- и гипозоногенный, каждый из которых соответствовал представлениям о «незрелой», «созревающей» и «зрелой» шейке матки, что подтверждается анализом особенностей течения и исхода родов. Метрическая характеристика шейки матки и её балльная оценка по шкале Бишоп не дают исчерпывающей объективной характеристики готовности шейки матки к родам.

■ **Ключевые слова:** эхоплотность; метрическая характеристика; степень «зрелости» шейки матки; готовность шейки матки к родам

Известно, что одним из обязательных условий физиологического течения родов является наличие особого морфофункционального состояния шейки матки, определяемое понятием «зрелость». Во время трансформации шейки беременной в шейку «готовую» к родам в тканях происходят комплексные изменения её биофизического, биохимического, морфологического и топографо-анатомического статусов. Степень готовности шейки матки к родам определяется, прежде всего, изменением модуля упругости её тканей, при этом резко повышается её податливость (compliance) к деформации. Чем более податлива ткань к деформации, тем меньше необходимо усилие для производства этой деформации. В последнее время было установлено, что одним из важнейших условий, обеспечивающих «зрелость» шейки матки, является развитие в ней особой сосудистой системы [1–4].

В современном акушерстве отчётливо прослеживается тенденция, суть которой проявляется во всё большем стремлении акушеров к активному вмешательству в процессы «подготовки» беременных к родам, максимальному контролю и «управлению» родами. Естественный процесс «созревания» шейки матки в таких случаях заменяется искусственным. Для этого используются самые разнообразные медикаменты, биологически активные вещества, гормоны, различные физические факторы (вибродилатация, ламинарии) и т. д. В связи с этим с особой актуальностью возникает необходимость оценки информативности тех методов, которые применяются сейчас для оценки степени «зрелости» шейки матки и её готовности к родам. В последнее время в печати появляются данные о том, что, например, развитие гипертонической дисфункции матки при индуцированных родах часто связано с наличием у роженицы недостаточно готовой к родам, ригидной шейки матки [4, 5, 9–11]. Более того, проф. Радзинский (2005) полагает, что ятрогенная индукция родов при недостаточно готовой к родам шейке матки является одной из основных причин снижения качества родовспоможения в современных условиях.

В самое последнее время ряд исследователей высказали суждение о том, что регистрируемые сонографически особенности состояния шейки матки могут с достаточной степенью достоверности связываться с особенностями течения тех процессов, которые и определяют степень её готовности к родам. Это относится и к преждевременным, и к своевременным, и запоздалым родам, которые начались спонтанно, либо были индуцированы [2, 7, 8, 12–16].

С этой целью используются как сравнительно «простые» методы метрической характеристики шейки матки — длина цервикального канала, объём шейки, толщина и ширина её различных отделов, так и оценка эхоплотности тканей по «шкале серого», варианты доплерометрического исследования гемодинамики, трёхмерное и энергетическое доплеровское сканирование и т. д. При этом также используются очень сложные методы математического анализа, компьютерной обработки и моделирования. Любопытно, что почти все авторы подобных исследований склонны рассматри-

вать длину цервикального канала и оценку шейки по шкале Бишопа как наиболее информативные показатели её морфофункционального состояния. По их мнению, ни трёхмерное или энергетическое доплеровское сканирование, ни оценка общей ультразвуковой картины, ни использование различных индексов для оценки гемодинамики и степени васкуляризации тканей шейки матки не несут той информации, которая необходима для определения степени её готовности к родам. И в то же время они утверждают, что ультразвуковое исследование шейки может заменить традиционное пальцевое исследование, и УЗ-изображение шейки матки, оцененное с использованием «шкалы серого», всё же даёт возможность идентификации её морфофункционального состояния.

Основной задачей настоящей работы явилась попытка использовать метод комплексной сонографической характеристики шейки матки для определения степени её готовности к родам.

Для этого был использован ультразвуковой аппарат Hitachi-515A с влагалищным датчиком 6,5 МГц, позволяющий проводить компьютерный анализ изображения с построением гистограмм. Исследования проводились при стандартизованных условиях глубины сканирования, усиления (Gain) и динамического диапазона (Dynamic Range). Устанавливались средние значения яркости и контрастности экрана.

Была использована следующая схема исследования:

А. Субъективная оценка эхоскопического изображения шейки матки с использованием «шкалы серого» в стандартных условиях визуализации и при использовании одного типа фотобумаги. Понимая всю субъективность такой оценки, тем не менее, мы пытались различать три основных варианта градации эхоплотности от «светлой» шейки (гиперэхогенной) до «тёмной» (гипоэхогенной). При оценке «полиэхогенной» шейки матки мы опирались на данные С.Л. Воскресенского (1994, 1996), который показал, что при подобной оценке появление «тёмных» участков шейки чаще всего свидетельствует о развитии в этих областях сосудистых лакун. Каждый из выявленных при исследовании эхотипов шейки матки документировали в виде фотографий (рис. 1).

Б. Второй этап сонографической биометрии шейки состоял в изучении её топографо-анатомических особенностей (рис. 2А). Исследованы длина цервикального канала от наружного зева до внутреннего анатомического зева, передне-задний размеры шейки в области наружного и внутреннего зева и площадь максимального сагиттального «среза» шейки, исключая просвет цервикального канала. Предварительно, в основном на основа-

нии данных литературы [2,14,15], мы установили, что динамика именно этих параметров шейки матки, по их мнению, в наибольшей степени характеризует её готовность к родам.

В. Третий этап исследования заключался в получении объективных данных об особенностях структурной ультразвуковой характеристики тканей шейки в шести зонах (рис. 2Б), то есть их эхоплотности. Каждая исследуемая зона локализовалась в центре среднего слоя шейки в области наружного и внутреннего зева и в центральной части шейки. Площадь каждой зоны была одинакова (10 мм²). На такой площади оценке подверга-

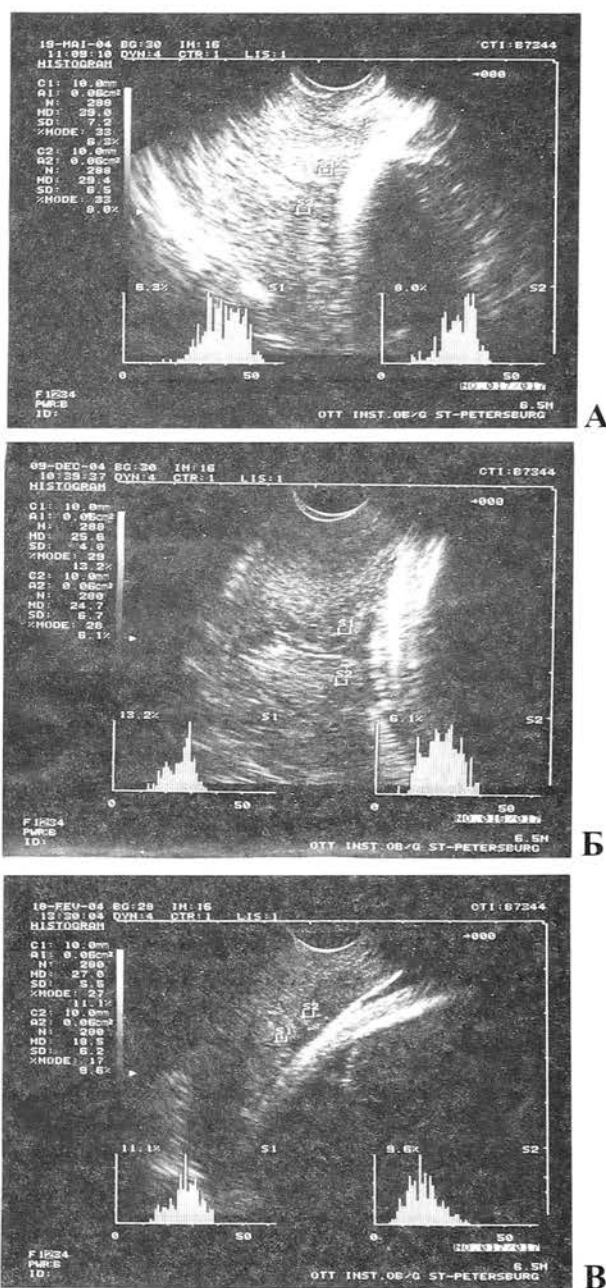
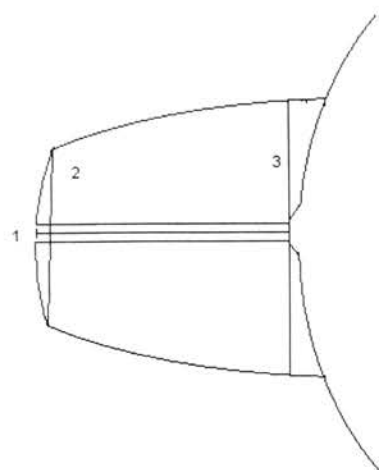
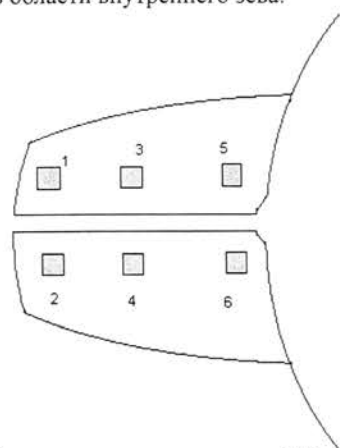


Рис. 1. I эхотип гиперэхогенной, «светлой» шейки (А), II эхотип полиэхогенной шейки (Б), III эхотип «тёмной» гипоэхогенной шейки (В), определённые визуально



А. Сонографическая биометрия шейки матки.

- 1 — длина шейки матки (цервикального канала);
 2 — величина сагиттального среза толщины шейки матки в области наружного зева;
 3 — величина сагиттального среза толщины шейки матки в области внутреннего зева.



Б. Зоны гистометрического УЗ-исследования шейки матки.

Цифрами 1, 2, 3, 4, 5, 6 обозначены исследуемые зоны ткани шейки на её сагиттальном срезе.

Рис. 2. Схема комплексной сонографической характеристики морфофункционального состояния шейки матки

лось 288–300 пикселей изображения. Интенсивность эхосигнала каждого пикселя, отражающая эхоплотность тканей, программно оценивалась в условных единицах (УЕ) — от 0 до 63. При исследовании каждой шейки оценивалось от 1720 до

1800 пикселей. В каждой зоне при автоматическом программном анализе были получены данные о средней интенсивности сигнала, абсолютной величине моды и её процент с построением гистограммы, в которой по горизонтали отмечалось распределение интенсивности всех пикселей, а по вертикали — процентное убывание пикселей каждой интенсивности, которые встречались в исследуемой области, по отношению к интенсивности числа пикселей наиболее часто встречающихся в данной области — их количество брались за 100 %. Подобный способ ультразвукового обследования шейки матки позволял дать как её топографо-анатомическую характеристику, так и провести анализ её эхоструктуры в целом. Все полученные параметры подвергались как комплексному корреляционному анализу, так и корреляции с оценкой шейки по шкале Бишопа (табл. 1).

Балльная оценка шейки матки производилась на основании данных влагалищного исследования, произведённого врачом, принявшем решение о переводе пациентки в родильный зал. Все материалы были подвергнуты статистической обработке с использованием пакета программ Excel Office XP.

Результаты исследования

Согласно избранному протоколу были обследованы 50 пациенток с доношенной беременностью (38–41 недели), переведённых из рододовой клиники, где в порядке комплексной терапии им проводились мероприятия по подготовке шейки матки к родам. При переводе у всех беременных отмечалось наличие либо «созревающей» (5–7 баллов по шкале Бишопа), либо «зрелой» шейки матки (8–10 баллов). При переводе в родильный зал констатировано наличие преждевременного излития вод у 21 пациентки, патологический прелиминарный период у 23, спонтанное начало родовой деятельности у 8, и 7 пациенток были переведены для родовозбуждения с целыми водами. Наличие в обследуемой группе большого количества беременных с патологическим

Таблица 1

Шкала Бишопа

Баллы по шкале Бишопа	0 баллов	1 балл	2 балла
Положение шейки — ось таза	кзади	ближе к проводной	по проводной оси
Длина шейки матки	2 см и более	1–2 см	менее 1 см
Консистенция шейки матки	плотная	размягчена, по периферии область цервикального канала и (или) внутреннего зева плотная	мягкая
Проподимость шеечного канала	наружный зев закрыт или пропускает кончик пальца	проходим до внутреннего зева	проходим для одного или более пальцев
Уровень предлежащей части	над входом	прижата ко входу	нижний край лона

Таблица 2

Результаты статистического анализа УЗ-текстуры ткани шейки матки у обследованных пациенток

Анализируемые показатели		Эхогруппа (эхоотипы)		
		I (n = 16)	II (n = 14)	III (n = 20)
Средняя интенсивность эхосигнала		36,96 ± 0,65 P ₁₋₂ < 0,0001	32,53 ± 0,79 P ₂₋₃ < 0,00001	26,05 ± 0,58 P ₁₋₃ < 0,00001
Средняя интенсивность эхосигнала (УЕ) в «стандартных» исследуемых точках шейки матки.	1	37,12 ± 1,69 P ₁₋₂ < 0,01	29,34 ± 0,79 P ₂₋₃ < 0,05	22,9 ± 1,82 P ₁₋₃ < 0,001
	2	37,93 ± 2,54 P ₁₋₂ > 0,05	32,55 ± 2,31 P ₂₋₃ < 0,05	25,47 ± 1,91 P ₁₋₃ < 0,001
	3	38,81 ± 1,25 P ₁₋₂ > 0,05	34,94 ± 1,69 P ₂₋₃ < 0,0001	24,48 ± 1,72 P ₁₋₃ < 0,0001
	4	37,9 ± 1,72 P ₁₋₂ < 0,05	32,14 ± 1,92 P ₂₋₃ < 0,001	22,33 ± 2,16 P ₁₋₃ < 0,0001
	5	39,10 ± 1,41 P ₁₋₂ < 0,05	34,64 ± 1,74 P ₂₋₃ < 0,01	26,67 ± 2,35 P ₁₋₃ < 0,001
	6	39,73 ± 2,06 P ₁₋₂ < 0,001	31,55 ± 1,82 P ₂₋₃ > 0,05	30,47 ± 2,07 P ₁₋₃ < 0,001

прелиминарным периодом объяснялось особым интересом к этой группе пациенток. Тяжёлой соматической патологии или выраженной патологии беременности в группе обследованных не отмечалось.

В каждой из выявленных 3 эхогрупп был проведён многосторонний статистический анализ эхографической текстуры ткани шейки, включающий однофакторный дисперсионный анализ, корреляционный метод (г-критерий Пирсона), оценку двухстороннего t-критерия Стьюдента (табл. 2). Статистические различия средней интенсивности эхосигнала, характерного для всей шейки, показало, что субъективный отбор эхоотипов шейки матки при её визуальной оценке по шкале серого, если судить по данным объективного анализа эхоплотности, даёт возможность уверенно различить, как минимум, три эхоотипа: гипер-, поли- и гипозохогенную шейку матки. Изложенные в табл. 2 материалы объективного аппаратного анализа эхоплотности тканей шейки матки в определённых эхогруппах, предварительно выделенных на основе визуальной оценки эхографической картины органа, показали, что с математической точки зрения, выделение этих групп обоснованно, несмотря на субъективность первичного анализа. Это положение подтверждается как наличием высоко достоверных различий показателей средней эхоплотности тканей шейки в каждой из групп так же, как и наличием достоверных различий этих же показателей, определённых в каждой из шести исследуемых точек. При многофакторном анализе взаимосвязей средней интенсивности эхосигнала в каждой из 6 зон каждой отдельной шейки было установлено следующее: как в каждом отдельном случае, так

и во всём массиве в целом наблюдаемая средняя интенсивность эхосигнала в каждой зоне находилась в высокой степени прямой корреляции между собой. Так, коэффициент корреляции между 1 и 3 зонами равен 0,53 (p < 0,01); 3 и 5 равен 0,58 (p < 0,001); 1 и 5 равен 0,56 (p < 0,001); 2 и 4 равен 0,70 (p < 0,001); 4 и 6 равен 0,46 (p < 0,001); 2 и 6 равен 0,34 (p < 0,05); 1 и 2 равен 0,64 (p < 0,001); 3 и 4 равен 0,53 (p < 0,001); 5 и 6 равен 0,58 (p < 0,001). Подобные коррелятивные взаимоотношения динамики показателей эхоплотности тканей шейки матки свидетельствуют о том, что изменения эхоплотности тканей в каждой из исследуемых зон при смене эхоотипа шейки происходят *одновременно и однонаправленно*, то есть, процесс «созревания» шейки захватывает всю толщу ткани и прогрессирует от наружного к внутреннему зеву. Однако при анализе динамики абсолютных величин средней эхоплотности тканей шейки в каждой зоне была выявлена интересная закономерность (см. табл. 2), характерная как для каждого эхоотипа шейки. Так, средняя интенсивность эхосигнала в 1, 2, 3, 4 зонах при любом эхоотипе шейки матки всегда была ниже, чем величина интенсивности эхосигнала в 5 и 6 зонах в области внутреннего зева. Это очень важный факт, который свидетельствует о том, что изменения эхоплотности тканей шейки матки перед родами происходят ещё и *неравномерно* в разных отделах шейки. В последнюю очередь эхоплотность тканей, характерная для всей шейки, достигается в области внутреннего зева.

В табл. 3 приведены данные комплексного сравнительного анализа итогов метрической характеристики шейки матки и её оценки по шкале Бишопа в выделенных нами группах пациенток

Соотношение интенсивности эхосигнала, метрических характеристик шейки матки и оценки шейки по шкале Бишопа в группах

Изучаемый показатель	Эхотипы шейки матки		
	I	II	III
Средняя интенсивность эхосигнала в группах, УЕ	36,96 ± 0,65 P ₁₋₂ < 0,0001	32,53 ± 0,79 P ₂₋₃ < 0,00001	26,05 ± 0,58 P ₁₋₃ < 0,00001
Длина цервикального канала, мм	26,71 ± 1,53 P ₁₋₂ > 0,5	27,78 ± 1,56 P ₂₋₃ > 0,5	24,16 ± 1,86 P ₁₋₃ > 0,5
Передне-задний диаметр шейки в области наружного зева, мм	27,14 ± 1,72 P ₁₋₂ > 0,05	25,74 ± 1,96 P ₂₋₃ > 0,5	25,81 ± 1,97 P ₁₋₃ > 0,5
Передне-задний диаметр шейки в области внутреннего зева, мм	38,54 ± 2,52 P ₁₋₂ > 0,05	33,94 ± 2,19 P ₂₋₃ > 0,05	39,06 ± 1,49 P ₁₋₃ > 0,5
Площадь сагиттального сечения шейки матки, см ²	9,71 ± 0,7 P ₁₋₂ > 0,5	9,02 ± 0,98 P ₂₋₃ > 0,5	9,19 ± 0,86 P ₁₋₃ > 0,5
Оценка шейки матки по шкале Бишопа, баллы	5,66 ± 0,57 P ₁₋₂ > 0,5	4,59 ± 0,50 P ₂₋₃ > 0,5	5,55 ± 0,57 P ₁₋₃ > 0,5

с различным эхотипом шейки матки. Как видно из данных таблицы, каких-либо реальных различий во всех параметрах в выделенных, согласно эхотипам шейки матки, группах пациенток выявлено не было. Согласно средним показателям балльной оценки шейки по шкале Бишопа во всех трёх группах пациенток была обнаружена «созревающая» шейка матки. При этом метрические параметры шейки в группах действительно соответствуют представлениям именно о таком состоянии шейки. Естественно, возникает вопрос: чем же объясняются столь значительные высокодостоверные различия эхоплотности ткани шейки при стандартизированной оценке её метрических характеристик и степени зрелости по шкале Бишопа?

При изучении особенностей коррелятивных взаимоотношений между метрическими параметрами шейки матки, оценкой по шкале Бишопа и показателями эхоплотности тканей как во всём массиве наблюдений, так и в каждой отдельной эхогруппе пациенток, нам удалось выявить следующее: так параметры метрической характеристики коррелировали во всём массиве наблюдений следующим образом — площадь сагиттального сечения шейки прямо коррелирует с длиной цервикального канала ($r = 0,607$; $p < 0,001$), наибольшим диаметром шейки в области наружного зева ($r = 0,761$; $p < 0,001$) и в области внутреннего зева ($r = 0,550$; $p < 0,001$). Длина цервикального канала прямо коррелировала с наибольшим диаметром шейки в области наружного зева ($r = 0,279$; $p < 0,05$) и обратно коррелировала с оценкой шейки матки по шкале Бишопа ($r = -0,376$; $p < 0,01$). Это был единственный метрический показатель, который, согласно коэффициенту корреляции

Пирсона, достоверно связан с длиной цервикального канала. Ни с каким другим показателем оценка шейки по Бишоп корреляции не имела. Средний показатель эхоплотности тканей шейки имел высокодостоверную прямую корреляцию со следующими показателями: наибольшим наружным ($r = 0,856$; $p < 0,001$) и внутренним диаметром шейки ($r = 0,901$; $p < 0,001$) и площадью сагиттального сечения шейки ($r = 0,668$; $p < 0,001$). Точно такие же закономерности связей всех описанных выше показателей, с такой же высокой степенью достоверности отмечены в каждой эхогруппе. Таким образом, мы получили данные, которые позволяют полагать, что существуют прямые достоверные связи между величиной средней эхоплотности тканей и её основными «геометрическими» параметрами. То есть чем выше эхоплотность тканей шейки, тем больше её наружный и внутренний наибольшие диаметры и больше площадь её сагиттального сечения. Однако данные табл. 3, казалось бы, прямо противоречат сделанному выводу. При высокодостоверных различиях эхоплотности тканей шейки мы констатировали практически одинаковые средние показатели оценки шейки по шкале Бишопа и её метрические характеристики. Анализируя возникшую ситуацию, мы сделали два, как представляется, очень важных предположения. Первое — метрические характеристики шейки определяются, в основном, строением её соединительнотканной основы, в частности, степенью деградации коллагеновых структур, что соответствует, по данным табл. 3, её оценке по шкале Бишопа. Второе — эхоплотность тканей шейки определяется, в основном, двумя факторами — переобводнением тканей и развитием специальной сосудистой сети, которая оконча-

Таблица 4

Некоторые особенности течения и исхода родов у рожениц с различным морфофункциональным состоянием шейки матки по данным сонографической биометрии

Изучаемые параметры течения и исхода родов	Сонографические группы шейки матки		
	Гиперэхогенная (1 эхотип)	Полиэхогенная (2 эхотип)	Гипоэхогенная (3 эхотип)
Средняя продолжительность родов (часы)	8,35 ± 0,7 P _{1-2*1-3} > 0,5	7,25 ± 0,85	6,6 ± 1,43
Средняя масса плода (граммы)	3525 ± 106 P _{1-2*1-3} > 0,5	3345 ± 73	3550 ± 108
Оценка плода по Апгар (баллы)	7,0 ± 0,06 P ₁₋₃ > 0,0001	7,5 ± 0,15 P ₁₋₂ < 0,001	7,94 ± 0,05 P ₂₋₃ < 0,01
Патологический прелиминарный период (число/%)	11/68,4 P _{1-2*1-3} < 0,001	7/50 P _{1-2*1-3} < 0,01	5/25
Документированные признаки наличия гипоксии плода в родах (число/%)	11/68,7 P ₁₋₃ < 0,01	8/57,1 P ₂₋₃ < 0,05	4/20
Количество кесарских сечений по поводу гипоксии плода	3	0	0
Клинические признаки развития гипертонической дисфункции матки в I периоде родов (число/%)	10/62,5 P ₁₋₃ < 0,01	7/50 P ₁₋₃ < 0,05	4/20
Медикаментозное обезболивание родов (число/%), в том числе ДПА	16/100	14/100	16/80
	10/62,5 P ₁₋₃ < 0,01	9/64,2 P ₂₋₃ < 0,001	5/25
Морфологические признаки выраженной плацентарной недостаточности (число/%)	13/81,25 P _{1-2*1-3} < 0,001	5/35,7 P ₂₋₃ < 0,05	2/10

тельно формируется только к началу родов и непосредственно участвует в процессе раскрытия шейки матки [2–4]. Сегодня уже есть все основания полагать, что основным элементом готовности шейки матки к родам является именно развитие специальной сосудистой сети, и мы вправе сделать вывод: чем ниже эхоплотность шейки, тем она более готова к родам. Проверить это предположение мы пытались при изучении особенностей течения родов и их исходов для матери и плода у обследованных женщин в каждой из выделенных нами эхогрупп.

В первую группу было отнесено 16 наблюдений гиперэхогенной шейки (I эхотип), во вторую — 14 наблюдений полиэхогенной шейки (II эхотип), в третьей оценивались 20 наблюдений гипоэхогенной шейки (III эхотип). Особенности течения и исхода родов у обследованных пациенток отображены в табл. 4. Ведение родов осуществлялось по принципам интенсивного наблюдения и своевременной коррекции возможных осложнений. Наш личный опыт [4, 5] и данные литературы [9–11] свидетельствуют о том, что одним из «маркеров» неблагоприятного течения родов у пациенток с недостаточной готовностью к родам шейки матки является возникновение в первом периоде родов гипок-

сии плода. «Сильные схватки могут раскрыть «ригидную» шейку матки, но ценой этого всегда будет дистресс плода» (Olach, 1993). Из данных табл. 4 можно судить о том, что в I и II группах достоверно чаще, чем в III, наблюдали патологический прелиминарный период, клинические признаки гипертонической дисфункции матки, гипоксии плода, более низкую оценку новорожденных по шкале Апгар и, на что хочется обратить внимание, морфологические признаки плацентарной недостаточности. Ещё раз следует отметить тот факт, что отмечается достоверная связь особенностей клинического течения родов с оценкой эхоплотности шейки матки по выделенным группам (см. табл. 4).

Наиболее неблагоприятные результаты течения и исхода родов наблюдались в первой эхогруппе при документированном наличии у пациенток гиперэхогенной шейки матки. Наиболее благоприятный исход родов наблюдался в группе пациенток с гипоэхогенной шейкой.

Мы полагаем, что представленное нами исследование позволяет сделать следующие основные выводы:

1. Характеристики эхоплотности тканей шейки матки могут служить дополнительным критерием оценки готовности шейки матки к родам;

2. При наличии гиперэхогенного варианта шейки матки в момент вступления пациентки в роды есть основания ожидать развития одного из вариантов гипертонической дисфункции матки, которая в данном случае развивается достоверно чаще, чем в группе пациенток с гипозэхогенной шейкой матки;

3. Ни особенности метрической характеристики шейки матки, ни её оценка по шкале Бишопа не являются абсолютно достоверными по информативности признаками, характеризующими общую степень готовности шейки матки к родам.

Литература

1. *Воскресенский С.Л.* Функциональная ультразвуковая анатомия матки // Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и педиатрии. – 1994. – № 1. – С. 46–52.
2. *Воскресенский С.Л.* Биомеханизм родов: дискретно-волновая теория. – Минск: ВКО00 «ПолиБиг», 1996. – 185 с.
3. *Савицкий Г.А.* Биомеханика раскрытия шейки матки в родах. – Кишинев: ШТИИИЦА. – 1988. – 112 с.; Изд. II-е, СПб.: Элби, 1999. – 112 с.
4. *Савицкий Г.А., Савицкий А.Г.* Биомеханика физиологической и патологической родовой схватки. – СПб.: Элби, 2003. – 287 с.
5. *Савицкий А.Г.* Структура аномалий родовой деятельности в современном акушерстве: клинико-статистические аспекты // Ж. акуш. жен. болезн. – 2005. – Т. LIV, Вып. 2. – С. 16–22.
6. *Радзинский В.Е., Костин И.Н.* Акушерская агрессия как причина снижения качества родовспоможения // Ж. акуш. жен. болезн. – 2005. – Т. LIV, Вып. 2. – С. 95–98.
7. *Jams J.* Cervical ultrasonography // *Ultrasound Obstet. Gynec.*, 1997, 10, 156–160.
8. *Hoesli I.M., Surbek D., Tereanli S.* Three-dimensional volume measurement of the cervix during pregnancy compared to conventional 3D-sonography. *J. Gynaecol. Obstet.* – 1999. – Vol. 64, N 2. – P. 115–119.
9. *Olach K.* Failure to progress in the management of labor // *British. J. Obstet. Gynec.* – 1994. – Vol. 101, N 1. – P. 1–3 (commentaries).
10. *Olach K., Gee H., Brown J.* The effect of cervical compliance on generation of intrauterine pressure – the «G.A.P.» effect // *Proceeding of the 26th British Congress of Obstetrics and Gynaecol.*, Manchester. – 1992. – P. 429.
11. *Olach K.* Measurement of uterus activity in labor – clinical aspects // *British. J. Obstet. Gynec.* – 1993. – Vol. 100, N 10. – P. 970–972.
12. *Rozenberg P., Chevret S., Ville Y.* Comparison of pre-induction ultrasonographic cervical length and Bishop score in predicting risk of cesarean section after labor induction with prostaglandins // *Gynecol Obstet Fertil.* – 2005, Jan-Feb; 33 (1–2): 17–22.
13. *Rozenberg P., Chevret S., Chastang C., Ville Y.* Comparison of digital and ultrasonographic examination of the cervix in predicting time interval from induction to delivery in women with a low Bishop score // *BJOG* – 2005, Feb; 112(2):192–6.
14. *Rovas L., Sladkevicius P., Strobel E., Valentin L.* Three-dimensional power Doppler ultrasound assessment of the cervix for the prediction of successful induction of labor with prostaglandin in prolonged pregnancy // *J. Ultrasound Med.* – 2005, Jul; 24(7):933–9.
15. *Rovas L., Sladkevicius P., Strobel E., Valentin L.* Intraobserver and interobserver reproducibility of three-dimensional gray-scale and power Doppler ultrasound examinations of the cervix in pregnant women // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2005. – Vol. 26, N 2. – P. 132–137.
16. *Wischnik A., Stocklein R., Werner T.* Evaluating the pregnant cervix uteri by ultrasound with computer-assisted texture analysis // *Z. Geburtshilfe Neonatol.* – 1999. – Vol. 203, N 3. – P. 115–119.

ABOUT POSSIBILITY OF CLARIFICATION OF CERVICAL MATURITY DEGREE USING COMPLEX SONOGRAPHIC BIOMETRY

Savitskiy A.G.

■ **Summary:** There were used the ultrasound estimation of cervical echogenity («grey scale») with simultaneous histogramms in 6 standard zones with equal squares, each of them was placed in central parts of external os, middle third of cervix and region of internal os. Received information after computer analysis allowed to get objective information about tissue echogenity in examined zones. In parallel the metric characteristics of cervix and its estimation by means of Bishop scale were done. It was established that echographic structure of cervical tissue reflects morphological changes and maturity. This method gives a possibility to differ as minimum three echotypes of cervix — hyper-, poly-, and hypoechogenic, in accordance with conception of «non-mature», «maturing» and «mature» cervix. It was confirmed by labor and delivery outcomes analysis. The metric characteristics and Bishop scale do not give objective characteristics of cervical maturity

■ **Key words:** echogenity; metric characteristics; degree of cervical maturity

© Н.И. Тапильская,
С.Н. Гайдуков

Государственная педиатрическая
медицинская академия: кафедра
акушерства и гинекологии,
Санкт-Петербург

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА МИФЕПРИСТОН У БОЛЬНЫХ МИОМОЙ МАТКИ

■ Авторами дана оценка клинической эффективности препарата мифепристон в лечении миомы матки. Мифепристон представляет собой стероидное соединение и является антигестагеном. По клинической эффективности препарат не уступает антагонистам гонадотропинов, широко применяемым в лечении миомы матки. Благодаря минимальным побочным эффектам мифепристон имеет высокий уровень комплаентности.

■ **Ключевые слова:** миома матки; антигестаген; мифепристон; клиническая эффективность

Миома матки – наиболее часто встречающаяся доброкачественная опухоль у женщин репродуктивного возраста. Как известно, основным методом лечения миомы матки остается хирургическое вмешательство. Развитие современных технологий привело к тому, что у 8–9 из 10 женщин проводятся радикальные операции на матке [7]. Органосохраняющее лечение больных с миомой матки является актуальной задачей гинекологии. В связи с достигнутым прогрессом в молекулярной биологии, иммунологии, биотехнологиях появились новые возможности для изучения болезней на молекулярно-генетическом уровне [5]. На сегодняшний день известно существование трех каналов, по которым в клетку поступают сигналы, обуславливающие клеточное деление. Так, в активацию одного из пролиферативных путей вовлечены цитокины, в частности интерлейкин-1 (ИЛ-1), фактор некроза опухолей (ФНО) и др.; второй пролиферативный путь предполагает участие ростовых факторов; и третий, альтернативный путь стимуляции клеточного деления, реализуется через гормон-зависимые каналы. Для всех гиперпластических процессов характерно сильнейшее влияние стероидных гормонов. Таким образом, блокаду пролиферативной активности клеток необходимо проводить на уровне мембран, цитоплазмы и ядра. При этом в качестве внеклеточных способов коррекции рассматривается блокада лиганд-рецепторных взаимодействий [4].

Сегодня в арсенале фармакологических средств, применяемых для лечения миомы матки, появился препарат мифепристон — антипрогестин, который находит в настоящее время самое широкое применение для медикаментозного прерывания беременности [1, 10]. Одно из центральных мест, в проблеме использования медикаментозного лечения больных с миомой матки, занимает вопрос о том, может ли назначение современных лекарственных препаратов, оказывающих антагонистические эффекты по отношению к гонадотропным и/или половым стероидным гормонам, вызывать торможение роста опухоли; тем самым служить альтернативой хирургическому лечению.

Целью работы явилось изучение клинической эффективности препарата мифепристон у больных с миомой матки, а также оценка уровня продукции ряда провоспалительных цитокинов до и после лечения препаратом у данной категории больных.

Материалы и методы

В обследование были включены 20 пациенток в возрасте от 32 до 45 лет с миомой матки, соответствующей по величине 6–10-недельной беременности с интерстициальной и субсерозной локализацией миоматозных узлов. Период наблюдения с момента постановки диагноза миомы матки у обследованных женщин от 1 до 5 лет. В процессе рутинного обследования, наряду с бимануальным исследованием, использовалось ультразвуковое сканиро-

вание (трансабдоминальное и трансвагинальное), позволяющее оценить исходные размеры матки, величину, расположение и структуру миоматозных узлов. Ультразвуковое исследование проводилось аппаратом фирмы Siemens Sonolain Stenno с помощью микроконвексного трансвагинального датчика 7,0 МГц. Для определения объема матки и узлов опухоли использовалась формула G.B. Nealy V (см³) = $\pi \times A \times B \times C$ [3]. С целью исключения патологии эндометрия в ряде клинических наблюдений до лечения производили гистероскопию, лечебно-диагностическое выскабливание матки, с последующим гистологическим исследованием полученного материала. После проведенного курса лечения мифепристоном изучали особенности восстановления менструального цикла, его характер, оценивали общее состояние и самочувствие пациентки, динамику клинических симптомов миомы матки, ее объем.

Нами использовалась следующая методика применения мифепристана: препарат назначался с 1-го дня менструального цикла ежедневно, непрерывно в дозе 50 мг. Курс приема препарата от 3 до 6 месяцев. Среди обследованных женщин — 12 принимали препарат в течение 3 месяцев, 8 пациенток — 6 месяцев.

Результаты исследования

После первого месяца лечения у всех пациенток наступала псевдоменопауза и после окончания лечения менструальная функция восстанавливалась через 3–6 недель. В таблице представлены данные об уменьшении объема опухоли под влиянием проводимой терапии.

Так, у 17 (85 %) пациенток обследуемой группы через 3 месяца от начала лечения объем матки уменьшился на 1/2 объема первоначальной величины; у 8 пациенток, продолжавших прием препарата в течение 6 месяцев — на 2/3 объема, по сравнению с исходными данными. Последующее ультразвуковое исследование было выполнено 9 пациенткам через 6 месяцев после отмены препарата и 8-ми — через 3 месяца.

У 3 пациенток (15,0 %) был получен недостаточно выраженный эффект. Отсутствие эффекта от лечения у пациенток в репродуктивном возрасте (32, 36 и 38 лет) послужило ос-

нованием для оперативного лечения. Учитывая стремление пациенток сохранить репродуктивную функцию, им была выполнена консервативная миомэктомия лапароскопическим доступом. У 32-летней пациентки на фоне лечения имело место увеличение объема единственного субсерозного миоматозного узла. Гистологическое исследование удаленной опухоли продемонстрировало явления отека, дегенеративных изменений ткани опухоли. У 2 других пациенток подтверждены пролиферативные изменения в удаленных опухолевых узлах.

По данным ультразвукового исследования толщина эндометрия после лечения мифепристоном в течение 3 месяцев колебалась в пределах 0,3–0,6 см. А к шестому месяцу у 80 % пациенток толщина эндометрия находилась в диапазоне 0,7–0,9 см, а у 20 % — не превышала 0,7 см.

Была изучена частота развития побочных реакций при лечебном воздействии мифепристана у пациенток с миомой матки в течение 6-месячного приема. Среди побочных эффектов только в 10 % случаев отмечены «приливы», других осложнений как прибавка массы тела, отеки, тошнота, головная боль, кровотечения «прорыва», которые часто встречаются при использовании агонистов гонадолиберина и других средств лечения миомы матки, нами не установлено. Следует указать на хорошую переносимость препарата.

После отмены мифепристана результаты лечения изучены у 10 пациенток. Ни в одном случае не наблюдалось возобновления роста миоматозных узлов. Остальные 7 пациенток находятся в процессе наблюдения.

С помощью иммуноферментного анализа нами были изучены уровень продукции провоспалительных цитокинов интерлейкина-1 (ИЛ-1 β , ИЛ-8) и фактора некроза опухоли (ФНО- α) мононуклеарами периферической крови до и после лечения мифепристоном в дозе 50 мг в течение 3 месяцев. В нашем исследовании уровень спонтанной продукции ИЛ-1 β не отличался от показателей, полученных у здоровых женщин, и не изменялся после лечения. Уровень спонтанной продукции интерлейкина-8 у пациенток с миомой матки не отличался от показателей здоровых женщин. Однако он оказался повышенным после лечения мифепристоном 645 ± 47 пг/мл, против 45 ± 15 пг/мл в контроле. Уровень продукции

Изменения размеров матки у пациенток с миомой под влиянием мифепристана

Число пациенток	Сроки обследования, мес.	Объем матки, в % к исходному
17	3	48,1 \pm 4,8
3	3	88,3 \pm 2,3
8	6	33,3 \pm 6,2

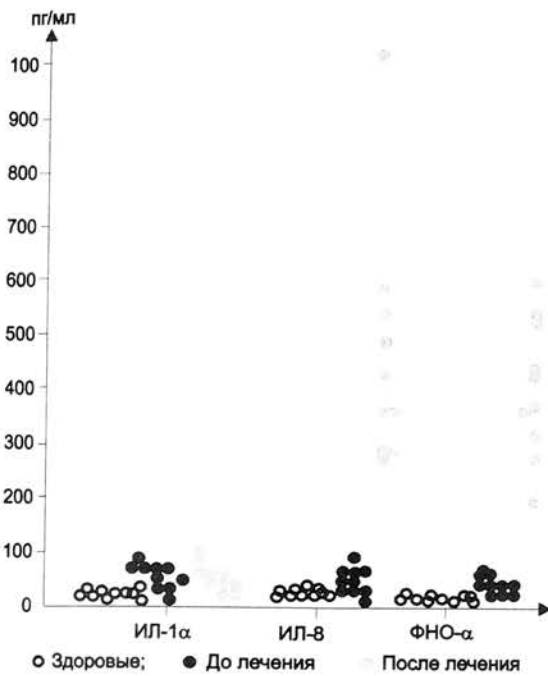


Рис. 1. Уровень содержания провоспалительных цитокинов в сыворотке крови до и после лечения препаратом мифепристоном в дозе 50 мг в течение 3-х месяцев

ФНО- α мононуклеарами периферической крови после лечения составил 263 ± 45 пг/мл, против 50 ± 10 пг/мл в контроле (рис. 1).

Обсуждение полученных результатов

Как показали полученные данные, использование мифепристона приводит к торможению и существенному регрессу опухоли. Причем уменьшение объема опухоли было более выражено, по сравнению с другими видами гормонального

воздействия, при миоме у женщин репродуктивного возраста. Прежде всего, это относится к достаточно широко применяемым при миоме матки норэтистерону, даназолу и гестринону [2, 3, 11]. Этот эффект мифепристона наиболее заметен при длительном (6 месяцев) применении данного препарата. Следует отметить также отсутствие влияния мифепристона на эндометрий, который у обследованных женщин соответствовал ранней стадии фазы пролиферации [9].

В ряде исследований, посвященных изучению механизма действия антипрогестинов в случае индуцированного аборта, показано, что их активность опосредуется провоспалительными цитокинами, в частности, ИЛ-1 и ИЛ-8 [6]. При изучении содержания интерлейкина-8 и фактора некроза опухолей в сыворотке крови пациенток, определяемых после лечения, мы получили достоверное увеличение содержания ИЛ-8 и ФНО- α по сравнению с показателями, полученными до лечения, и показателями, определяемыми у здоровых женщин, причем уровень ИЛ-8 и уровень ФНО- α в сыворотке здоровых доноров практически не определяется (рис. 2).

Цитокиновый путь регуляции клеточной пролиферации связан с фактором некроза опухолей. В больших концентрациях этот цитокин активирует проапоптотические рецептор-опосредованные сигналы, а в малых концентрациях действует как фактор пролиферации. Ни один из цитокинов не имеет столь многообразных механизмов активации транскрипции генов. Противоопухолевое действие ФНО выражается в прямой и непрямо цитотоксичности, характеризующейся активацией иммунного ответа «хозяина» и ухудшением капиллярной микроциркуляции опухолевой ткани, блокированием ангиогенеза в опухоли [4, 12]. По-видимому, усиление продукции ФНО является одним из механизмов действия мифепристона.

Таким образом, мифепристон является препаратом, демонстрирующим высокую эффективность в лечении пациенток с миомой матки, имеющим высокий уровень комплаентности.

Литература

1. Абашии В.Г., Кузнецова Т.В., Петросян А.С. и др. Прерывание беременности в I триместре препаратом мифегин // Акуш. и гин. — 2000. — № 6. — С. 40–41.
2. Вихляева Е.М. Миома матки // Руководство по эндокринной гинекологии / Под ред. Е.М. Вихляевой. — М.: МИА, 1997. — С. 424–486.
3. Вихляева Е.М. Руководство по диагностике и лечению лейомиомы матки. — М.: МедПресс-информ, 2004.
4. Киселев В.И., Ляшенко А.А. Молекулярные механизмы регуляции гиперпластических процессов. — М.: Изд-во Димитрийд График Групп, 2005.
5. Пальцев М.А. Современные подходы к изучению патогенеза болезней // Вестник РАМН — 1999. — № 9. — С. 22–25.

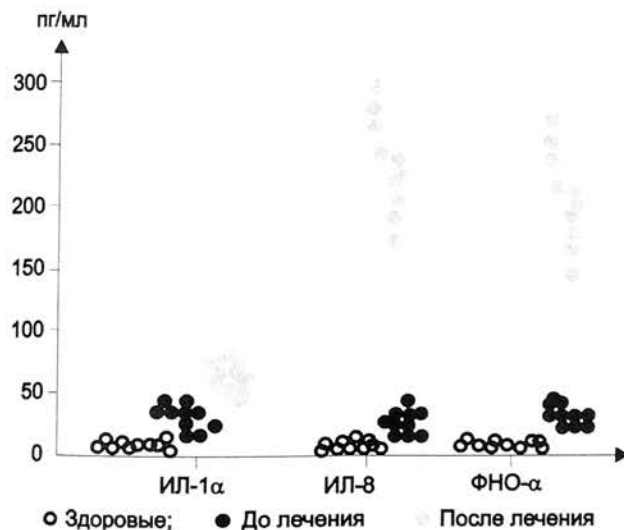


Рис. 2. Уровень спонтанной продукции провоспалительных цитокинов мононуклеарами периферической крови, определяемый до и после лечения мифепристоном в дозе 50 мг в течение 3-х месяцев

6. *Петросян А.С., Русакова Н.С., Макацария А.Д.* Применение мифепристона в акушерско-гинекологической практике // Акуш. и гин. – 2000. – № 1. – С. 20–25.
7. *Савицкий Г.А., Савицкий А.Г.* Миома матки (проблемы патогенеза и патогенетической терапии). – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2000.
8. *Сидорова И.С.* Миома матки (современные проблемы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения). – М.: МИА, 2002.
9. *Струков А.В., Левитас С.Г.* Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и перинатологии. – М., 1992.
10. *Тапильская Н.И., Гайдуков С.Н.* Опыт проведения медикаментозного прерывания беременности препаратом «Мифегин» // Мать, ребенок, семья: современные проблемы. Сб. мат. науч.-практ. конф. – СПб., 2001. – С. 72.
11. *Coutinho E., Boulanger G., Concalves M.* Regression of uterine leiomyomas after treatment with gestrinone, an antiestrogen, antiprogesteroe // Amer. J. Obstet. Gynecol. – 1986. – Vol. 155. – N 4. – P. 761–767.
12. *Lasek W., Feleszko W., Golab J., Storlosa T.* Antitumor effects of the combination immunotherapy with interleukin-12 and tumor necrosis factor alpha in mice // Cancer Immunol Immunothe. – 1997. – Vol. 45. – P. 100–8.

THE CLINICAL EFFICIENCY OF MIPHEPRISTON USING IN PATIENTS WITH UTERINE FIBROID

Tapilskaya N.I., Gaydukov S.N.

■ **Summary:** The authors have given the estimation of clinical efficiency of Mifepriston in the treatment of uterine fibroid. Mifepriston is steroid compounds and antigestagen. Its clinical efficiency is comparable with gonadotropine-antagonists, widely used in in the treatment of uterine fibroid. Mifepriston has a high level of compliance due to its minimal adverse effects

■ **Key words:** uterine fibroid; antigestagen; Mifepriston; clinical efficiency

© Е.Л. Кобицкая,
Н.А. Татарова, В.М. Михайлов,
Ю.М. Розанов

Государственная медицинская академия
им. И.И. Мечникова: кафедра акушерства,
гинекологии и перинатологии № 2,
Санкт-Петербург;
Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург

ОСОБЕННОСТИ СООТНОШЕНИЯ ПРОЦЕССОВ ПРОЛИФЕРАЦИИ И ГИБЕЛИ КЛЕТОК ЭНДОМЕТРИЯ ПРИ ИМПЛАНТАЦИИ ПЛОДНОГО ЯЙЦА НА ПЕРЕДНЕЙ И ЗАДНЕЙ СТЕНКАХ МАТКИ

■ Децидуальная ткань выполняет специализированные функции в течение беременности, которые обеспечивают её прогрессирование и развитие эмбриона. Эти специализированные функции обеспечиваются участием нескольких типов клеток. Децидуальные клетки развиваются в маточном эпителии и формируют новый клеточный барьер между организмом матери и плодом. Пролиферативная активность клеток эндометрия передней и задней стенок матки различным образом изменяется в ответ на имплантацию. Имплантация плодного яйца на заднюю стенку матки служит сигналом для усиления пролиферативной активности клеток эндометрия передней стенки. В отличие от этого, имплантация плодного яйца на переднюю стенку матки не сопровождается усилением пролиферативной активности клеток эндометрия задней стенки матки. Прогрессирование беременности и начало процесса плацентации сопровождается снижением пролиферативной активности клеток эндометрия задней стенки матки. Плацентация на переднюю стенку матки приводит к повышению уровня гибели клеток эндометрия передней стенки матки.

■ **Ключевые слова:** децидуальная ткань; пролиферативная активность клеток эндометрия; образование плаценты; имплантация

Имплантация зародыша и образование плаценты являются важнейшими этапами развития млекопитающих. При беременности в матке возникают существенные структурные изменения со стороны всех её компонентов (в первую очередь эндометрия), которые обуславливаются имплантацией плодного яйца, интенсивным ростом зародыша и формированием плаценты. Ведущая роль в регуляции начальной гравидарной трансформации эндометрия принадлежит жёлтому телу яичников, которое служит основным продуцентом прогестерона в 1-ом триместре беременности. Развёртывание прогестеронового эффекта в структуре эндометрия во многом зависит от особенностей тканевого распределения половых гормонов. Отсюда становится понятным, почему первые признаки лютеинового эффекта возникают в артериолах слизистой оболочки матки. Эти признаки выражаются в быстром увеличении общей площади артериально-капиллярного русла и активной артериальной гиперемии эндометрия, что способствует образованию отёка стромы эндометрия. К моменту имплантации бластоцисты в эндометрии имеется развитая система спиралевидных артериол и пилообразных железистых крипт на фоне незавершённой децидуальной трансформации клеток стромы, которые в связи с этим обозначаются предецидуальными клетками [1]. Имплантация плодного яйца является сигналом для начала процесса децидуализации эндометрия независимо от места имплантации [16]. Предецидуальные изменения касаются, прежде всего, клеток эндометрия, лежащих под эпителием и вокруг спиральных артерий [17]. Имеются исследования о зависимости структурной трансформации эндометрия от области васкуляризации различных слоёв эндометрия. В частности, децидуальная реакция в первую очередь возникает в месте имплантации эмбриона.

Успех имплантации зависит от взаимодействия плодного яйца с эпителием матки и подготовленности эндометрия. Подготовленность эндометрия включает в себя степень развития спиральных артерий и пролиферативную активность эндометрия. Эти процессы определяют формирование полноценного маточно-плацентарного комплекса в период имплантации и плацентации [2,3, 5–7,11,14]. Исследования, проведенные на кафедре акушерства, гинекологии и перинатологии № 2 Государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова, показали связь прогрессирования плацентации с интенсивностью развития спиральных артерий эндометрия и местом имплантации плодного яйца на передней или задней стенках матки.

В результате проведённой работы установлено, что толщина децидуализирующегося эндометрия при имплантации плодного яйца на заднюю стенку матки достоверно выше, чем толщина децидуализирующегося эндометрия при имплантации на переднюю стенку матки. Однако при имплантации плодного яйца на заднюю

стенку матки, диаметр неизменённых спиральных артерий достоверно выше, чем диаметр неизменённых спиральных артерий при имплантации плодного яйца на переднюю стенку матки. Поэтому имплантация на заднюю стенку матки предпочтительнее с точки зрения подготовленности децидуализирующегося эндометрия к формированию полноценного маточно-плацентарного кровообращения, вследствие большего диаметра неизменённых спиральных артерий эндометрия задней стенки матки по сравнению с передней стенкой [3].

Успехи технологии культивирования клеток и тканей позволили перейти к анализу развития клеточных популяций децидуализирующегося эндометрия *in vitro*.

Однако вопросу об изменении процессов пролиферации и гибели клеток эндометрия в связи с имплантацией и плацентацией при физиологически протекающей беременности *in vivo* в современной литературе уделяется недостаточно внимания. Актуальность изучения пролиферации клеток эндометрия и клеточной гибели (апоптоза) велика вследствие того, что клетки эндометрия являются растущей популяцией. Её клетки-предшественники не обладают свойствами стволовых клеток [10,18]. Известно, что большие децидуальные клетки (БДК), которые формируют основную массу клеточной популяции децидуальной ткани, выходят из пролиферации и прекращают синтез ДНК [10]. Однако в течение беременности дифференцированные децидуальные клетки, предлежащие к трофобласту, гибнут, что позволяет рассматривать популяцию децидуальных клеток, как популяцию обновляющегося типа [18]. Поэтому важно изучить соотношение процессов пролиферации и гибели на каждом этапе функционирования клеток децидуальной ткани.

В этой связи исследования, которые помогут прояснить роль этих процессов в зависимости от места локализации плодного яйца в период имплантации и плацентации, представляются весьма актуальными и современными.

Целью исследования является анализ изменений пролиферативной активности и гибели (апоптоза) клеток эндометрия в процессах имплантации и плацентации при физиологической беременности в зависимости от имплантации зародыша на передней или задней стенках матки.

Материалы и методы

Материал для исследования был получен от 40 беременных женщин в возрасте от 18 до 42

лет. Первую группу наблюдений составили 12 женщин со сроком гестации с момента зачатия до 8 недель беременности включительно. Вторую группу наблюдений составили 28 женщин со сроком беременности от 8–9 недель до 12 недель. Каждое исследование проводилось с учётом места имплантации плодного яйца по передней или по задней стенке матки. Децидуальную ткань для исследования брали из абортивного материала по локализации места имплантации плодного яйца и из противоположной стенки матки. Для изучения содержания ДНК и пролиферативной активности в клетках децидуальной оболочки приготавливали взвесь клеток путем механического измельчения с последующей последовательной обработкой материала трипсином (0,5 мг/мл; 30 минут) и коллагеназой (1 мг/мл; 60 минут). Изучение содержания ДНК проводили с помощью метода проточной цитометрии в Институте цитологии РАН под руководством в. н. с. Розанова Ю.М [9, 12]. Для каждой пробы клеточной суспензии проводили несколько измерений через разные интервалы времени после начала цитохимической обработки. При математической обработке ДНК-гистограмм определялись следующие параметры:

- 1) коэффициент вариации для диплоидных клеток эндометрия, формирующих G1(0) пик, который показывает вариабельность содержания ДНК в клетках эндометрия;
- 2) долю клеток эндометрия, находящихся в фазе синтеза ДНК (S-фаза клеточного цикла), по которому судили о пролиферативной активности клеток децидуальной ткани;
- 3) долю клеток эндометрия, находящихся в фазе клеточного цикла G1(0);
- 4) долю клеток эндометрия, находящихся в фазе G2 клеточного цикла;
- 5) долю фрагментированных клеток эндометрия, находящихся в стадии гибели (апоптоза) [9].

Все полученные результаты цитологических исследований были обработаны статистически с вычислением средних величин ошибки $X \pm Sx$, критерия Стьюдента и показателя достоверности различия (P). Различия считали достоверными при $p < 0,01$. Все полученные результаты обработаны на персональном компьютере с использованием прикладных статистических программ «STATGRAPHICS».

Результаты и обсуждение

Уровень пролиферативной активности клеток эндометрия до имплантации был неизвестен. Поэтому за исходный уровень для пролиферативной активности и других параметров клеточного

Таблица 1

Уровень пролиферативной активности клеток эндометрия при имплантации и плацентации, $X \pm Sx$, %

Имплантация	Доля клеток в фазе S клеточного цикла	Имплантация	Плацентация
По передней стенке матки	по передней стенке матки	$7,3 \pm 1,2$	$7,7 \pm 1,6$
	по задней стенке матки	$3,9 \pm 0,6$	$9,0 \pm 1,3$
По задней стенке матки	по передней стенке матки	$7,3 \pm 1,0$	$6,8 \pm 1,1$
	по задней стенке матки	$8,2 \pm 1,0$	$5,8 \pm 0,6$

Таблица 2

Доля клеток эндометрия в фазе апоптоза при имплантации и плацентации, $X \pm Sx$, %

Имплантация	Доля фрагментированных клеток	Имплантация	Плацентация
По передней стенке матки	по передней стенке матки	$8,3 \pm 0,8$	$16,8 \pm 2,4$
	по задней стенке матки	$9,8 \pm 1,6$	$13,4 \pm 2,3$
По задней стенке матки	по передней стенке матки	$11,4 \pm 3,3$	$14,9 \pm 1,7$
	по задней стенке матки	$13,3 \pm 3,2$	$13,4 \pm 1,6$

цикла был принят показатель пролиферативной активности клеточной популяции задней стенки матки при имплантации зародыша на переднюю стенку. В этом случае уровень пролиферативной активности клеток эндометрия на задней стенке матки составил $3,9 \pm 0,6$ %. В случае имплантации на заднюю стенку матки пролиферативная активность клеток эндометрия задней стенки возрастала до $8,2 \pm 1,0$ % ($p < 0,01$). При имплантации плодного яйца на переднюю стенку матки, пролиферативная активность клеток эндометрия передней стенки матки возрастала до $7,3 \pm 1,2$ %. Особенностью реакции матки на имплантацию является то, что при имплантации на заднюю стенку матки в пролиферативный процесс вовлекаются клетки эндометрия передней стенки матки, тогда как при имплантации на переднюю стенку матки рост пролиферативной активности был ограничен только клетками эндометрия передней стенки матки. Таким образом, при имплантации пролиферативная активность клеток эндометрия возрастает в зависимости от места имплантации (табл. 1). Место имплантации различным образом сказывается на пролиферативных процессах, протекающих на передней и задней стенках матки при последующей плацентации.

При имплантации на задней стенке матки плацентация сопровождается достоверным подавлением пролиферативной активности клеток эндометрия задней стенки до $5,8 \pm 0,6$ % по сравнению с моментом имплантации, где пролиферативная активность клеток эндометрия задней стенки матки составляет $8,2 \pm 1,0$ % (достоверное различие при $p < 0,01$). Снижение пролиферативной активности является следствием клеточной дифференцировки, имеющей место при плацентации. При имплантации на передней стенке матки последующая плацентация не сопровождается снижением пролиферации клеток передней стенки матки ($7,7 \pm 1,6$) (см. табл. 1).

Динамика развития программированной гибели клеток (апоптоза) представлена долей фрагментированных клеток. В исследовании определен базальный уровень этого показателя, за который принята доля фрагментированных клеток эндометрия на задней стенке матки при имплантации на переднюю стенку и составляет $9,8 \pm 1,6$ %. Результаты показали, что плацентация сопровождается достоверным увеличением доли фрагментированных клеток как на месте плацентации, так и на противоположной стенке матки. Но особенно активно в период плацентации при имплантации на переднюю стенку матки реагирует децидуализирующийся эндометрий этой же локализации с увеличением показателя доли фрагментированных клеток с $8,3 \pm 0,8$ % до $16,8 \pm 2,4$ % (достоверно при $p < 0,01$). Увеличение уровня гибели при плацентации на передней стенке возможно является причиной сохранения высокого уровня пролиферативной активности клеток передней стенки матки, как механизма компенсации клеточной потери при плацентации. Данные результаты представлены в табл. 2.

Исследование доли клеток эндометрия, находящихся в стадии G1 клеточного цикла, по сравнению с уровнем клеточной популяции задней стенки матки при имплантации на переднюю, который составляет $93,1 \pm 1,7$ %, позволяет сделать вывод, что усиление пролиферативной активности клеток децидуализирующегося эндометрия в связи с плацентацией, сопровождается снижением доли клеток в фазе G1 на задней стенке матки при имплантации на неё до $86,1 \pm 2,5$ % ($p < 0,01$). Эндометрий задней стенки матки при имплантации на переднюю стенку матки в период плацентации также реагирует снижением доли клеток в фазе G1 до $87 \pm 1,4$ % по сравнению с базальным клеточным уровнем $93,1 \pm 1,7$ % (достоверно при $p < 0,01$). Уменьшение доли клеток объясняется вступлением клеточных популяций эндометрия

Таблица 3

Доля клеток эндометрия в фазе G1 клеточного цикла при имплантации и плацентации, $X \pm Sx$, %

Имплантация	Доля клеток в фазе G1 клеточного цикла	Имплантация	Плацентация
По передней стенке матки	по передней стенке матки	89,6 ± 1,7	88,0 ± 1,3
	по задней стенке матки	93,1 ± 1,7	87,0 ± 1,4
По задней стенке матки	по передней стенке матки	88,7 ± 2,7	89,8 ± 1,9
	по задней стенке матки	86,1 ± 2,5	91,0 ± 0,9

Таблица 4

Коэффициент вариации пика G1 при имплантации и плацентации, $X \pm Sx$, %

Имплантация	CV G1	Имплантация	Плацентация
По передней стенке матки	по передней стенке матки	2,4 ± 0,3	2,9 ± 0,2
	по задней стенке матки	2,5 ± 0,2	2,4 ± 0,1
По задней стенке матки	по передней стенке матки	2,40 ± 0,01	2,8 ± 0,1
	по задней стенке матки	3,4 ± 0,6	2,8 ± 0,1

в процесс клеточной дифференцировки. Данные результаты представлены в табл. 3.

Полученная при исследовании методом проточной цитометрии величина показателя коэффициента вариации cv пика G1(0) в период имплантации не отличается от величины (cv G1), полученной в предыдущих исследованиях, где она составляла $2,4 \pm 0,1$ % [9]. При анализе результатов показателя коэффициента вариации пика G1(0) клеточного цикла ($cvG1$) определяется, что в ответ на имплантацию на заднюю стенку матки, клетки децидуализирующегося эндометрия передней стенки реагируют увеличением cv G1 от $2,4 \pm 0,01$ %. Данный показатель возрастает, в связи с периодом плацентации до $2,8 \pm 0,13$ % ($p < 0,01$), что свидетельствует о более высокой чувствительности клеточной популяции децидуализирующегося эндометрия передней стенки матки к неблагоприятным условиям имплантации и плацентации. Данные результаты представлены в табл. 4.

Выводы

1. В ответ на имплантацию плодного яйца обе стенки матки реагируют увеличением пролиферативной активности клеток эндометрия, что выражается в увеличении доли клеток, находящихся в фазе S клеточного цикла.

2. Пролиферативная активность эндометрия передней и задней стенок матки различным образом изменяется в ответ на имплантацию. Имплантация плодного яйца на заднюю стенку матки служит сигналом для усиления пролиферативной активности клеток эндометрия передней стенки матки. В отличие от этого имплантация плодного яйца на переднюю стенку матки не сопровождается усилением пролиферативной активности клеток эндометрия задней стенки матки.

3. Дальнейшее прогрессирование беременности и начало процесса плацентации на задней

стенке матки сопровождается снижением пролиферативной активности клеток децидуализирующегося эндометрия задней стенки матки. Это явление объясняется усилением дифференциации (децидуализации) клеток эндометрия задней стенки матки при формировании маточно-плацентарного кровообращения. В отличие от этого, плацентация на переднюю стенку матки не влияет на пролиферативную активность децидуализирующегося эндометрия передней стенки матки. Можно предположить, что такая особенность пролиферативной активности клеток эндометрия передней стенки матки необходима для компенсации клеточной потери в процессе плацентации.

4. Процесс плацентации на передней стенке матки приводит к повышению уровня гибели клеток эндометрия передней стенки матки, что выражается в достоверном увеличении доли фрагментированных клеток передней стенки матки.

5. В ответ на имплантацию клетки эндометрия передней стенки матки реагируют увеличением коэффициента вариации пика G1 ($cvG1$), что свидетельствует о высокой чувствительности клеточной популяции передней стенки матки к неблагоприятным условиям при прогрессировании беременности, по сравнению с клетками задней стенки матки. Этот процесс может быть связан с недостаточностью кровообращения передней стенки матки, в связи с меньшим диаметром неизменённых спиральных артериол децидуализирующегося эндометрия, по сравнению с задней стенкой матки.

6. Результаты данного исследования свидетельствуют о различии как течения, так и регуляции процессов пролиферации и гибели децидуальных клеток эндометрия в процессах имплантации и плацентации на передней и задней стенках матки.

Литература

1. Глуховец Б.И., Глуховец Н.Г. Патоморфологическая диагностика ранних самопроизвольных выкидышей. – СПб., 1999. – С. 13–46.

2. Зароченцева Н.В. Оптимизация прегравидарной подготовки женщин с невынашиванием беременности, обусловленной недостаточностью лютеиновой фазы // Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М., 2004. — С. 1–5.
3. Кахиани Е.И. Клинико-морфометрическая оценка децидуализирующегося эндометрия при невынашивании беременности: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — СПб., 2002. — С. 1–3.
4. Котцова Н.А., Быстрова О.А., Суслонarov Л.А., Михайлов В.М. Изменения клеточного состава отпадающей оболочки при физиологически протекающей беременности и с поздним токсикозом. // Арх. анат. гист. эмбриол. — 1989. — Т. 97, № 11 к. — С. 76–82.
5. Калашикова Е.П. Клинико-морфологические аспекты плацентарной недостаточности. // Арх. пат. — 1988. — Т. 1., № 5. — С. 21–23.
6. Калашикова Е.П. Морфофункциональные изменения плаценты при хронической недостаточности и их значение в исходе беременности для плода. // Материалы I Республиканского съезда акуш.-гин. — М., 1990. — С. 74.
7. Кукарская И.И. Факторы риска и профилактика самопроизвольного аборта: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — Челябинск, 2005. — С. 3–5.
8. Михайлов В.М., Быстрова О.А., Крылова М.И. Сравнительные ультраструктурные свойства клеток децидуальной ткани человека и крыс // Цитология. — 1986. — Т. 28. — С. 1140.
9. Михайлов В.М., Линде В.А., Розанов Ю.М., Котцова Н.А. Синтез и содержание ДНК в клетках децидуа человека, находящихся на разных этапах дифференцировки, по данным проточной цитометрии // Цитология. — 1992. — Т. 34, № 6. — С. 67.
10. Михайлов В.М. Жизненный цикл децидуальных клеток: автореф. дисс. ... д-ра биол. наук. — СПб., 1998.
11. Михнина Е.А. Гормональная функция яичников и рецепция эстрадиола и прогестерона эндометрием у женщин с невынашиванием беременности: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — СПб., 1995. — С. 20.
12. Розанов Ю.М. Проточная цитометрия // Методы культивирования клеток. Л.: Наука, 1988. — С. 136–146.
13. Федорова М.В., Калашикова Е.П. Плацента и ее роль при беременности. — М.: Медицина, 1986. — 252 с.
14. Цирельников Н.И. Гистофизиология плаценты человека // Новосибирск: Наука, 1980. — 184 с.
15. Dallenbach-Hellweg G. Histopathology of endometrium // Heidelberg: Springer-Verlag. — 1981. — P. 359.
16. Enders A.C., Welsh A.O. Structural interactions of trophoblast and uterus during hemochorial placenta formation // J. Exp. Zool. — 1993. — Vol. 266. — P. 578–587.
17. Johannison E. Functional anatomy of uterus // In Infertility: male and female. Ed. by V. Insler and B. Lunenfeld. London: Churchill, Livingstone. — 1993. — P. 35–51.
18. Mikhailov V.M. Life cycle of decidual cells // International Review of Cytology. — 2003. — Vol. 227. — P. 1–47.

THE PECULIARITIES OF CORRELATION OF PROCESS OF ENDOMETRIAL CELLS PROLIFERATION AND DEATH DURING THE IMPLANTATION OF EMBRYO INTO FRONT AND BACK WALLS OF UTERUS

Kobitskaya E.L., Tatarova N.A., Mikhailov V.M., Rosanov Y.M.

■ **Summary:** The decidual tissue performs numerous functions during pregnancy to provide for the progress of pregnancy and embryo development. These numerous functions initiate the participation of several cell types in the realization of decidual functioning. Decidual cells replace uterine epithelium and form a new cell barrier between the mother and the fetus. Proliferation activity of endometrial cells of front and back walls of uterus is changing different types during the implantation. The implantation of embryo into a back wall of uterus is a signal for increasing of proliferation activity of endometrial cells into the front wall of uterus.

Unlike from this, the implantation of embryo into the front wall of uterus is not accompanied with increasing proliferation activity of endometrial cells of back wall of uterus.

While pregnancy continue the process of placentation starts and it is accompanied with decreasing of proliferation activity of endometrial cells of a back wall of uterus. The placentation into the front wall of uterus result in high level of endometrial cells death into the front wall of uterus.

■ **Key words:** decidual tissue; proliferation activity of endometrial cells; placentation; implantation

©А.В. Козловская¹, Е.Р. Бойко¹,
Ю.Й. Удлан²

¹Коми филиал Кировской государственной
медицинской академии,

Сыктывкар;

² Университет г.Тромсо,
Норвегия

АНАЛИЗ ИСХОДОВ РОДОВ В РЕСПУБЛИКЕ КОМИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МНОГОЛЕТНЕЙ БАЗЫ ДАННЫХ

■ На основе впервые созданной электронной базы данных о родах в Сыктывкаре и Воркуте (Республика Коми) за 1980–1999 годы авторы провели анализ исходов родов: общее количество, росто-весовые параметры новорожденных, оценка по Апгар, срок родов с целью выявления сезонных и годовых изменений. Данные были обработаны с использованием пакета статистических программ Excel (Microsoft) и Epi-Info, версия 6. Оценка результатов проведена с использованием t-критерия Стьюдента достоверными признаны различия при $p < 0,05$. Показано, что в исследуемое время сезонные различия в процентной доле запоздалых родов были значимыми между осенью и другими периодами года на обеих территориях. Доля мертворождений в Воркуте была выше в зимнее время. За период с 1985 по 1999 год общее количество родов снижалось за счет вторых. В исследуемое время на территориях отмечалась тенденция к снижению средних антропометрических показателей в общей когорте за счет крупных плодов, а средний вес новорожденных от преждевременных родов увеличился. Максимум мертворождений и преждевременных родов наблюдали в 1990–1994 годах. Таким образом, наши данные могут свидетельствовать о том, что сезонные трансформации в организме человека в условиях Европейского Севера, наряду с социально-экономическими и медицинскими факторами имеют значение для зачатия, вынашивания беременности и исхода родов.

■ **Ключевые слова:** база данных о родах; росто-весовые показатели новорожденных; Республика Коми

Введение

Рост и вес новорожденных являются важной характеристикой исходов родов [52, 54, 55, 66]. Недоношенность и перенашивание беременности определены как факторы риска для родовых травм и неонатальных болезней [17, 40, 61]. Крупные размеры плодов чаще встречаются при запоздалых родах [53].

Многочисленные факторы могут оказывать влияние на росто-весовые параметры новорожденных, среди которых пол новорожденного, возраст и вес матери, ее условия работы, физическая активность, соматические болезни, генетические факторы, стресс и другие [44].

Современные исследования находят взаимосвязь между внутриутробным ростом и дальнейшей жизнью человека. Показано, что низкий вес при рождении является фактором риска для развития сердечно-сосудистых и эндокринных заболеваний [23, 38].

Социально-экономическая ситуация также сказывается на параметрах новорожденных. В странах Восточной Европы, например, политические и социальные изменения привели к снижению числа преждевременных родов и увеличению среднего веса новорожденных [36, 42, 43]. С другой стороны, родоразрешение крупных плодов (с массой при рождении 4 кг и более) сопряжено с увеличением акушерского и неонатального рисков [58].

Беременность у юных матерей рассматривается чаще как социальная проблема, в то время как у беременных старших по возрасту преобладают медицинские осложнения [22, 35].

Проживание человека в условиях Севера достигается ценой определенной «биосоциальной платы» и формированием «специфического полярного адаптивного типа» [1, 7]. Считается, что комплекс естественных природных факторов (контрастная фотопериодика, гелиогеомагнитные излучения, низкие температуры и другие) вызывает у северян закономерные перестройки в гормональном статусе и обмене веществ, что обусловлено двумя основными причинами: первая связана с переходом на новый уровень энергообеспечения, вторая – с сезонными перестройками обмена веществ [2, 3, 10, 18].

Известно, что неблагоприятные факторы окружающей среды оказывают влияние на состояние репродуктивной функции через угнетение созревания овуляторного фолликула [13]. Выявлены особенности полового созревания у девочек и факторы риска нарушений репродуктивной функции у женщин в условиях Крайнего Севера [5, 15]. В ряде работ рассматриваются сезонные колебания фертильности женского организма на протяжении года и корреляции исходов беременности со временем зачатия [6, 9, 11].

В тоже время, несмотря на актуальность проблемы, в литературе отсутствуют данные о многолетних популяционных исследованиях различных показателей новорожденных на Севере.

Таким образом, цель настоящего исследования состояла в изу-

чении сезонных изменений и многолетней динамики ряда физиологических показателей у новорожденных в условиях Республики Коми с использованием многолетней базы данных о родах.

Территория исследования

Республика Коми расположена на северо-востоке европейской части России (столица – Сыктывкар). Самая южная точка республики расположена на 59°, северная — 68°, западная — 45° и восточная — 66° с. ш. Население насчитывало около

1 126 000 человек на 1 января 2001 года. Средний возраст жителей — 33 года, 3/4 населения проживает в городах. Коренные жители — коми составляют около 1/4 населения, остальные — выходцы с центральных и южных областей бывшего СССР и их потомки [20]. Географическое положение республики и большая протяженность территории (с юго-запада на северо-восток составляет 1275 км) обуславливают существенную разницу в климате отдельных районов: от арктического до атлантико-континентального. В целом климат типичен для Севера с прохладным коротким

Количество родов и средние значения показателей возраста рожениц, веса и длины тела новорожденных, их оценок по шкале Апгар на 1-й минуте после рождения, процентная доля преждевременных родов у жительниц городов Сыктывкар и Воркута в разные месяцы года и среднегодовое значение за период 01.01.1980–31.12.1999. (M±SD)

Показатели	Город	Январь	Февраль	Март	Апрель	Май	Июнь
Количество родов	Сыктывкар	3142	2888	3489 *	3238	3199	3222
	Воркута	2435	2229	2443	1996	2224	2148
Возраст рожениц, полных лет на момент родов	Сыктывкар	25,0±5,3	24,9±5,2	25,0±5,2	25,0±5,2	25,0±5,2	25,1±5,2
	Воркута	25,4±5,3	25,4±5,3	25,2±5,3	25,4±5,4	25,4±5,4	25,6±5,4
Вес новорожденных, кг	Сыктывкар	3,346±0,554	3,336±0,542	3,363±0,547 *	3,344±0,557	3,344±0,545	3,313±0,556 *
	Воркута	3,404±0,561	3,380±0,557	3,418±0,552	3,377±0,565	3,364±0,573	3,368±0,548
Длина тела новорожденных, см	Сыктывкар	51,7±2,8	51,8±2,7	51,8±2,8	51,8±3,0	51,8±2,8	51,5±2,9 *
	Воркута	51,8±2,7	51,7±2,7	51,8±2,7	51,7±2,9	51,8±2,7	51,7±2,7
Апгар-1 (1-я минута)	Сыктывкар	7,0±1,4	7,0±1,5	7,0±1,6	7,0±1,5	7,0±1,5	6,9±1,5
	Воркута	6,9±1,8	6,7±2,3	7,0±1,8	7,2±1,5	7,1±1,8	7,2±1,6
Доля преждевременных родов (%)	Сыктывкар	6,5	6,0	5,4	6,0	5,4	6,5
	Воркута	5,3	5,3	4,7	5,3	6,0	6,2
Доля запоздалых родов (%)	Сыктывкар	4,0	3,6	4,8	3,8	3,6	4,1
	Воркута	3,3	4,0	5,1	3,7	4,2	4,3
Мертворожденные (%)	Сыктывкар	7,6	7,6	9,7	8	5,9	7,1
	Воркута	8,6	13,4*	5,7	4,5	9,0	7,0

Продолжение

Показатели	Город	Июль	Август	Сентябрь	Октябрь	Ноябрь	Декабрь	Среднегодовые
Количество родов	Сыктывкар	3038	3317	2881	2995	3121	3064	3134
	Воркута	2213	2588	2595	2230	1631*	2195	2244
Возраст рожениц, полных лет на момент родов	Сыктывкар	25,2±5,2	25,1±5,0	25,2±5,0	25,2±5,2	25,2±5,2	25,2±5,2	25,1±5,2
	Воркута	25,4±5,3	25,4±5,4	25,4±5,4	25,4±5,2	25,2±5,4	25,5±5,5	25,4±5,3
Вес новорожденных, килограмм	Сыктывкар	3,345±0,522	3,359±0,544	3,343±0,538	3,331±0,557	3,340±0,552	3,337±0,558	3,338±0,559
	Воркута	3,375±0,533	3,373±0,543	3,404±0,550	3,404±0,564	3,397±0,562	3,398±0,545	3,389±0,554
Длина тела новорожденных, сантиметров	Сыктывкар	51,7±2,6	51,8±2,9	51,7±2,7	51,7±2,8	51,8±2,8	51,8±3,0	51,8±3,1
	Воркута	51,8±2,7	51,8±2,7	52,0±2,6	51,8±2,8	51,8±2,8	51,8±2,8	51,7±2,8
Апгар-1 (1-я минута)	Сыктывкар	7,0±1,5	6,9±1,7	6,9±1,7	7,0±1,6	7,0±1,5	6,9±1,6	7,0±1,5
	Воркута	7,3±1,5	7,1±1,8	7,1±1,7	7,3±1,5	7,2±1,5	7,2±1,7	7,1±1,7
Доля преждевременных родов (%)	Сыктывкар	4,8	5,2	5,6	5,9	6,0	5,7	5,7
	Воркута	5,6	4,4	4,8	4,6	5,4	4,6	5,2
Доля запоздалых родов (%)	Сыктывкар	4,2	4,4	3,9	5,2	4,6	4,5	4,2
	Воркута	4,5	4,9	5,2	4,7	6,0	5,1	4,6
Мертворожденные (%)	Сыктывкар	6,2	11,8*	7,2	7,3	5,4	10*	7,8
	Воркута	6,3	8,9*	8,5	4,9	7,3	8,2	7,7

* — $p < 0,05$

летом и суровой продолжительной зимой. Соответственно географической широте присутствует контрастная фотопериодика [4].

Материал и методы

Для когортного исследования были выбраны города Сыктывкар (61° с. ш.) и Воркута (67° с. ш.), характеризующиеся различными климатическими условиями и социально-экономической ситуацией. Во внимание принимались случаи рождения живых и мертвых плодов массой 1000 г и более, или сроком гестации 28 недель и более за период с 01.01.1980 по 31.12.1999 год включительно. В случае рождения двух и более детей, каждый внесен в базу данных как отдельный случай. Материал получен выкопировкой данных из журналов родов соответствующих родильных домов. Используются сведения о сроке родов (преждевременные, срочные, запоздалые), месте жительства и возрасте матери, весе и росте новорожденного, его оценок по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах после рождения. Поскольку в Воркуте журналы родов 1990, 1997–1998 годов были утрачены, то эта информация в базе данных не представлена.

Данные были обработаны с использованием пакета статистических программ Excel (Microsoft) и Epi-Info, версия 6, рекомендованной для эпидемиологических исследований Всемирной организацией здравоохранения [21]. Оценка данных проведена с использованием *t*-критерия Стьюдента (нормальное распределение данных в выборке), достоверными признаны различия при $p < 0,05$ [8].

Результаты исследования

Сезонные показатели

Наибольшее число родов в 1980–1999 годах было отмечено в сентябре (Воркута) и в марте (Сыктывкар), что на 15 % и 11 % соответственно выше среднемесячных показателей.

В Сыктывкаре процент преждевременных родов в летнее время (июнь–август) был ниже, чем зимой (декабрь–февраль) ($p < 0,05$).

Сезонные различия в % доле запоздалых родов были значимыми между осенью (сентябрь–ноябрь) (максимум) и другими периодами года на обеих территориях. Например, в Сыктывкаре указанный показатель возрастал от 4 % весной (март–май) и зимой ($p < 0,001$) и 4,2 % летом ($p < 0,01$) до 5,1 %; в Воркуте — от 4,2 % весной ($p < 0,05$) и 3,9 % зимой ($p < 0,01$) до 5 % осенью.

Доля мертворождений в Воркуте возрастала с 0,64 % весной до 1 % зимой ($p < 0,05$).

Помесячные показатели

Средний вес новорожденных у женщин Сык-

тивкара составил $3,338 \pm 0,559$ кг. При этом максимальный вес детей был зарегистрирован в марте ($3,363 \pm 0,547$ кг) и августе. Минимальные показатели веса — $3,313 \pm 0,556$ кг — были выявлены в июне, (март–июнь, $p < 0,05$). Увеличение доли преждевременных родов наблюдали в январе и июне — 6,5 %, а наименьший показатель зарегистрирован в июле — 4,8 %. Максимум запоздалых родов наблюдали в октябре (5,2 %). Рост новорожденных соответствовал весу детей, колебание этого показателя в разные периоды года было минимальным. Увеличение доли мертворождений (%) было выявлено в марте (9,7), августе (11,8) и декабре (10).

Средний вес новорожденных у жительниц Воркуты составил 3,389 кг. Получены достоверные различия веса новорожденных в марте и в мае, $p < 0,05$. Увеличение доли преждевременных родов наблюдали в мае–июне (6,0–6,2 %), а минимум — в августе. Выявлены колебания в оценке новорожденных детей по шкале Апгар. Так, самую низкую среднюю оценку имели новорожденные февраля, что было связано с ростом удельного веса мертворождений в этом месяце — 13,4 %, ($p < 0,01$). Наилучшую оценку по шкале Апгар показали дети, рожденные в июле (февраль–июль, $p < 0,01$). Максимальная доля запоздалых родов (6,0) была выявлена в ноябре.

Многолетние показатели

За период с 1980 до 1999 года общее число родов снижалось за счет вторых родов. Мы отмечаем тенденцию к снижению антропометрических показателей в общей когорте, при этом средний вес новорожденных от преждевременных родов с 1985 к 1999 году увеличился ($p > 0,05$). В это же время доля детей весом 4 кг и более в Сыктывкаре снизилась с 11,5 до 6,8 %, в Воркуте — с 14,2 до 8,6 %.

Изменения в росто-весовых показателях новорожденных у 20-летних матерей было наибольшим по сравнению с 25- и 30-летними ($p > 0,05$).

Доля преждевременных родов в Сыктывкаре и Воркуте возрастала с 1985–1989 гг. к 1990–1994 гг. ($p < 0,001$) и затем снизилась в 1995–1999 годах ($p < 0,05$). Показатели мертворождений выявили сходную тенденцию.

Обсуждение результатов

Одной из задач нашего исследования было определить роль сезонности в исходах родов. Вполне обоснованно можно полагать, что квалифицированная медицинская помощь, и возможность у населения минимизировать неблагоприятное воздействие природных раздражителей за счет искусственного освещения, отдыха в более южных районах, витаминизации и прочего снижают влияние фактора сезонности на Севере.

Выявлено, что наибольшее количество родов было в марте (г. Сыктывкар) и в сентябре (г. Воркута), кроме того показано, что существуют колебания росто-весовых показателей и оценок по шкале Апгар у новорожденных, в ряде случаев связанных с увеличением доли преждевременных или запоздалых родов и мертворождений в определенные сезоны года. Полученные нами результаты аналогичны данным в Финляндии, где в марте число родов на 12 % выше, чем в остальные месяцы [37]. Это подразумевает увеличение числа зачатий в мае–июне, когда естественная освещенность наибольшая (полярный день). Предполагается, что в это время низкий уровень циркулирующего в крови мелатонина через гонадотропные и половые гормоны стимулирует фолликулогенез [39,41,46]. Более того, было показано, что при использовании технологии экстракорпорального оплодотворения высокие фертильность и качество эмбрионов наблюдаются весной, и показатели коррелируют с продолжительностью светового дня [60]. В темное время года (зима и осень) проявляется антигонадотропная роль мелатонина. В опытах более высокая секреция мелатонина обеспечивает достаточный уровень прогестерона, который, являясь антагонистом эстрогенов [67], угнетает процесс овуляции и участвует в создании условий для имплантации яйцеклетки и поддержания беременности.

В других исследованиях показано, что беременность, при которой срок родов приходится на конец лета, длится в среднем дольше, чем заканчивающаяся зимой [25,51]. В итоге число рождений по месяцам различается. Таким образом, можно предполагать, что возрастание уровня мелатонина в конце лета и осенью, изменяя баланс прогестерона, эстрогенов и простагландинов, замедляет процесс начала родов, приводя к перенашиванию беременности и возрастанию доли запоздалых родов.

В Норвегии описано увеличение числа родов весной и возрастание количества повторных родов в сентябре. В Австралии также выявлена сезонность колебаний числа рождений и аборт. Авторы считают, что это может быть связано с праздничными днями, отпусками и возможностью для людей планировать беременность [65, 68].

Среди факторов риска нарушений репродуктивной функции в условиях Крайнего Севера отмечены хронические воспалительные заболевания, иммунные дисбалансы, эндокринологические нарушения, психоэмоциональное напряжение, активизация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), вредные факторы производства и северный стаж проживания [5,15].

Глубина и степень выраженности сезонных перестроек гормонального статуса женщин на Севере зависят от степени жесткости климатических факторов и этнической принадлежности [18]. Напряжение функции гипофиза носит избирательный характер, наиболее лабильны базальная секреция ЛГ и пролактина. Базальные уровни ФСГ сохраняются практически неизменными во все сезоны года. Типичной реакцией в период световой гиперстимуляции является увеличение средних значений эстрадиола. Беременность, начало которой совпадает с периодами повышенной фертильности, протекает более благоприятно. Количество угроз недонашивания и других осложнений уменьшается в 2–3 раза, также снижается процент перинатальной патологии [16]. Ранее было показано, что гормональный профиль человека на Севере претерпевает наибольшие трансформации в периоды смены «градиента светового фактора» [3]. Наоборот, в периоды полярного дня и полярной ночи отмечается определенная стабилизация гормонального профиля северян. Учитывая роль гормонов матери на развитие плода, можно полагать, что их достаточно значимые трансформации в дальнейшем сказываются на исходах родов, что и выявлено нами при когортном мониторинге. При зачатии в сентябре–октябре помимо светового режима добавляется влияние холодного фактора, а в организме матери развивается приходящее состояние так называемого «увеличения кислородного долга» [12], что, вероятно, приводит к понижению массы тела новорожденных. В Сибири также получены данные по времени зачатия в континентальных районах региона [9]. Установлено, что наименьшее число зачатий приходится на осенние месяцы август–сентябрь. В этой группе отмечается наибольшая частота неблагоприятных исходов беременности, септических заболеваний новорожденных и перинатальная гибель детей. В литературе имеются данные о возможном влиянии гелиогеомагнитных факторов на систему мать–плод в полярных районах [19].

В Японии число преждевременных родов имело четкую сезонную периодичность с пиками летом и зимой [50]. Количество угроз преждевременных родов возрастало с 1,23 до 3 % в неблагоприятный период года (дождь и ветер), хотя уровень преждевременных родов достоверно не изменялся [45]. Что касается меконияльного окрашивания околоплодных вод и синдрома аспирации у новорожденных, то достоверной сезонной зависимости выявлено не было [24].

В целом, причины преждевременных родов различны [14, 44]. Скорее всего, другие, более значимые факторы, чем сезонность, определяют этот неблагоприятный исход беременности. Од-

нако, согласно нашим данным, в условиях Севера фотопериодика и/или температурный фактор может оказывать влияние на течение беременности и показатель преждевременных родов. Так же установлено, что в периоды эксцессов светового дня (февраль–март, май, август, декабрь) возрастает процентная доля мертворождений.

Другой поставленной задачей была оценка исходов родов в период социально-экономических изменений в СССР. В то время, когда в Европейских странах наблюдался тотальный рост размеров новорожденных, мы отмечали снижение росто-весовых показателей новорожденных, резкое уменьшение числа родов, увеличение доли преждевременных родов и мертворождений и снижение числа родов крупным плодом (4 кг и более). Odland с соавторами имели аналогичные результаты при сравнении исходов родов у жительниц Северной Норвегии и Кольского полуострова. У россиянок были достоверно ниже возраст матерей и вес новорожденных, чем у норвежек [57, 64]. Исследования аналогичных показателей в странах Западной Европы показали, что это связано с возрастом, образованием, образом жизни и питанием женщин [26, 30, 36, 42, 43]. Данные США также продемонстрировали различия в показателях веса новорожденных и частоты преждевременных родов среди разных социальных групп [27, 49].

Повышение доли мертворождений и преждевременных родов на Европейском Севере России в 1990–1994 годах отражало стрессовую ситуацию этого времени. Литературные источники отмечают связь стресса и неблагоприятных исходов беременности; патофизиология этого процесса базируется на двух механизмах: нейроэндокринном (гормональном) эффекте и через курение, потребление алкоголя и наркотиков [34]. Эмоциональные стрессовые ситуации могут приводить к возникновению пороков у плода [32] и осложнениям в течение беременности и родов [47]. Существует тесная взаимосвязь между психосоциальными факторами и преждевременными родами [31, 34]. Гормональный механизм реализуется через преждевременное начало родовой деятельности (маточные сокращения), связанное с изменениями содержания в крови беременных прогестерона, простагландинов и кортизола, такие женщины становятся очень чувствительными к окситоцину [28]. У беременных приматов и женщин выявлены негативные изменения маточно-фето-плацентарного кровотока с плодовой гипоксией и гипотензией в ответ на воздействие стрессового фактора [56, 63].

Низкий социально-экономический статус повышает риск мертворождения [62]. Ретроспективный анализ на территории Финмарк (Норвегия) отметил влияние северных природно-климати-

ческих факторов на здоровье населения территории, но в тоже время показал роль позитивных социально-экономических изменений в снижении показателей перинатальной и младенческой смертности [29]. Социально-экономический статус матерей определяет материнское и плодовое питание [33,59], анемия у матери коррелирует с преждевременными родами, внутриутробной гипоксией плода и низкими оценками по Апгар у новорожденного [48].

Таким образом, вопрос о превалировании медико-биологических или социально-экономических факторов в исходах беременностей остается открытым для дискуссии в перинатальной эпидемиологии [54]. Мы полагаем, что позитивные изменения в 1995–1999 годах, связанные с увеличением среднего веса новорожденных при преждевременных родах, явились результатом использования новых технологий в акушерстве Республики Коми (широкое применение УЗИ, токолитиков, кардиомониторинга плода и других) и стабилизацией социально-экономической ситуации.

Заключение

Наши данные могут свидетельствовать о том, что сезонные трансформации в организме человека в условиях Европейского Севера, наряду с социально-экономическими и медицинскими факторами, имеют значение для зачатия, вынашивания беременности и исхода родов.

Исследование поддержано грантом Фонда Форда № 15024293. Выводы и мнения, содержащиеся в этой публикации, отражают исключительно точку зрения авторов и необязательно совпадают с мнением Международной программы стипендий Фонда Форда или ее спонсоров.

Литература

1. Авцын А.П., Жаворонков А.А., Марачев А.Г. и др. Патология человека на Севере. — М.: Медицина. — 1985. — 416 с.
2. Бойко Е.Р. Некоторые закономерности метаболических перестроек у человека на Крайнем Севере // Физиология человека. — 1996. — Т. 22, № 4. — С. 9–122.
3. Бойко Е.Р., Ткачев А.В. Влияние продолжительности светового дня на гормональные и биохимические показатели у человека на Севере // Физиологический журнал им. И. М. Сеченова. — 1995. — Т. 81, № 7. — С. 86.
4. Географический атлас Республики Коми / Под ред. Шумилова Н.А. — Сыктывкар: Коми книжное издательство, 1995. — 32 с.
5. Губкина З.Д., Трецева Н.Д. О задержке сроков полового развития у женского населения автономного Ненецкого округа // Материалы Всероссийской конференции с международным участием «Биологические аспекты экологии человека». — Архангельск. — 2004. — С. 5–141.
6. Дворянский С.А., Хлыбова С.В., Печенкина Н.С. Течение беременности и родов у юных женщин в зависимости от сезона года // Материалы международной конференции «Проблемы ритмов в естествознании». — Москва. — 2004.

7. *Казначеев В.П.* Современные аспекты адаптации. — Новосибирск: Наука, 1980. — 190 с.
8. *Лакш Г.Ф.* Биометрия. — М.: Высшая школа. — 1973. — 343 с.
9. *Макаричева А.Д.* Репродуктивная функция женщины и здоровье новорожденных // Вопросы экологии человека в условиях Крайнего Севера. — Новосибирск. — 1979. — С. 57–61.
10. *Панин Л.Е.* Энергетические аспекты адаптации. — М.: Медицина. — 1978. — 189 с.
11. *Рогозин И.А., Губкина З.Д., Таскаев Е.И. и др.* Диспансерное ведение женщин с невынашиванием беременности // Тезисы докладов съезда акушеров-гинекологов РСФСР. — Москва. — 1987. — С. 7–55.
12. *Роцевский М.П., Евдокимов В.Г., Варламова Н.Г. и др.* Сезонные и социальные влияния на кардио-респираторную систему у жителей Севера // Физиология человека. — 1995. — Т. 21, № 6. — С. 55–69.
13. *Селье Г.* Очерки об адаптационном синдроме. — М.: Медицина. — 1960. — 254 с.
14. *Сидельникова В.М.* Привычная потеря беременности. — М.: Триада-Х. — 2000. — 304 с.
15. *Скоцырева Г.А., Ким Л.Б., Мельников В.Н. и др.* Факторы риска нарушений репродуктивной функции у женщин в условиях Крайнего Севера // Материалы Всероссийской конференции с международным участием «Биологические аспекты экологии человека». — Архангельск. — 2004. — С. 99–101.
16. *Суханов С.Г., Губкина З.Д., Смирнов А.В.* Способы оценки репродуктивной функции у женщин на Европейском Севере. — Сыктывкар: «Научные рекомендации — народному хозяйству». — 1990. — Вып. 84. — 20 с.
17. *Тимохина Т.Ф., Баев О.Р.* Переносимая беременность: диагностика, тактика ведения и методы родоразрешения // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2003. — Т. 2, № 2. — С. 37–42.
18. *Ткачев А.В., Бойко Е.Р., Губкина З.Д. и др.* Эндокринная система и обмен веществ у человека на Севере / Под ред. Роцевского М.П. — Сыктывкар. — 1992. — С. 45–71.
19. *Шумилов О.И., Еникеев А.В., Касаткина Е.А., Храмов А.В.* О возможных влияниях гелиогеомагнитных факторов на систему мать-плацента-плод в полярных районах // Материалы международной конференции «Окружающая среда и здоровье населения». — СПб. — 2003. — С. 447–9.
20. Энциклопедическое издание «Республика Коми» / Под ред. Столповского П.М. — Сыктывкар. — 1997. — Т. 1. — С. 11–5.
21. A word processing, database and statistics system for epidemiology on Microcomputers. WHO, 1991.
22. *Avila-Vergara M., Morgan-Ortiz F., Fragoza-Sosa O., Haro-Garcia L.* Perinatal conditions of newborns of adolescent mothers in the state of Sinaloa, Mexico. *Gynecol.-Obstet. Mex.* — 1997. — Vol. 65. — P. 159–61.
23. *Barker D.* The developmental origins of adult disease // *Eur. J. Epidemiol.* — 2003. — Vol. 18. — P. 733–6.
24. *Blackwell S., Carreno C., Hassan S. et al.* Meconium staining and meconium aspiration syndrome. Is there seasonal variation? *Fetal-diagn-Ther.* — 2001. — Vol. 16, N 4. — P. 208–10.
25. *Boe F.* Variations in the duration of pregnancy and in the weight of the newborn infants // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* — 1951. — Vol. 30. — P. 247–55.
26. *Bonellie S., Raab G.* Why are babies getting heavier? Comparison of Scottish births from 1980–1992. *BMJ.* — 1997. — Vol. 315. — P. 1205.
27. *Branum A., Schoendorf K.* Changing patterns of low birthweight and preterm birth in the United States, 1981–1998. *Paediatr Perinat Epidemiol.* — 2002. — Vol. 16. — P. 8–15.
28. *Carsten M., Miller J.* A new look at uterine muscle contraction // *Am. J. Obstet. Gynaecol.* — 1987. — Vol. 157. — P. 1303–15.
29. *Forsdahl A.* Observations showing light on the high mortality in the county of Finnmark. Is the high mortality today a late effect of very poor living conditions in childhood and adolescence? // *Int. J. Epidemiol.* — 2002. — Vol. 31. — P. 302–8.
30. *Grjibovski A., Bygren L., Svartbo B.* Socio-demographic determinants of poor infant outcome in north-west Russia. *Paediatr Perinat Epidemiol.* — 2002. — Vol. 16. — P. 255–62.
31. *Gunter L.* Psychopathology and stress in the life experience of mother of premature infants // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1963. — Vol. 86. — P. 405–20.
32. *Hansen D., Lou H., Olsen J.* Serious life events and congenital malformations: a national study with complete follow-up. *Lancet.* — 2000. — Vol. 356. — P. 875–80.
33. *Harding J.* The nutritional basis of the foetal origins of adult disease // *Int. J. Epidemiol.* — 2001. — Vol. 30. — P. 15–23.
34. *Hedegaard M., Henriksen T., Sabroe S., Secher N.* Psychological distress in pregnancy and preterm delivery. *BMJ.* — 1993. — Vol. 307. — P. 234–9.
35. *Hemminki E., Gissler M.* Births by younger and older mothers in a population with late and regulated childbearing: Finland, 1991 // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* — 1996. — Vol. 75. — P. 19–27.
36. *Hesse V., Voigt M., Sälzler A. et al.* Alterations in height, weight, and body mass index of newborns, children, and young adults in eastern Germany after german reunification. *J. Pediatr.* — 2003. — Vol. 142. — P. 259–62.
37. In Ref. Leppälüoto J. Association of melatonin secretion with seasonal luminosity in human subjects // *Intern. J. Circumpolar Health.* — 2003. — Vol. 62 — P. 223–7.
38. *Jaddoe V., Snijders R., Hofman A. et al.* The generation R study, a prospective cohort study on fetal and early postnatal determinants of cardiovascular disease and diabetes. (Materials of the 2-nd Conference on Epidemiological longitudinal studies in Europe). *Intern. J. Circumpolar Health.* — 2002. — Vol. 61, N 1. — P. 31.
39. *Kaupilla A., Kivelä A., Pakarinen A., Vakkuri O.* Inverse seasonal relationship between melatonin and ovarian activity in humans in a region with a strong seasonal constant in luminosity // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1987. — Vol. 65. — P. 823–8.
40. *Keirse M.* New Perspectives for the treatment of preterm labor // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1995. — Vol. 173, N 2. — P. 618–28.
41. *Kivelä A., Kaupilla A., Ylöstalo P. et al.* Seasonal, menstrual and circadian secretions of melatonin and gonadotropins and prolactin in women // *Acta Physiol. Scand.* — 1988. — Vol. 132. — P. 321–7.
42. *Koupilova I., Bobak M., Holcik J. et al.* Increasing Social variation in Birth outcomes in the Czech Republic after, 1989 // *Am. J. Public Health.* — 1998. — Vol. 88, N 9. — P. 1343–7.
43. *Koupilova I., Rahu M., Karro H., Leon D.* Social determinants of birthweight and length of gestation in Estonia during the transition to democracy // *Int. J. Epidemiol.* — 2000. — Vol. 29. — P. 118–24.
44. *Kramer M.* Determinants of low birth weight: methodological assessment and meta-analysis. *Bulletin of the World Health Organization.* — 1987. — Vol. 65. — P. 663–737.
45. *Lajinian S., Hudson S., Applewhite L., Feldman J.* An association between the heat-humidity index and preterm labor and delivery: a preliminary analysis // *Am. J. of Public Health.* — 1997. — Vol. 87, N 7. — P. 1205–7.
46. *Leppälüoto J.* Association of melatonin secretion with seasonal luminosity in human subjects // *Int. J. Circumpolar Health.* — 2003. — Vol. 62, N 3. — P. 223–7.
47. *Levin J., DeFrank R.* Maternal stress and pregnancy outcome: a review of the psychosocial literature // *J. Psychosom. Obstet. Gynaecol.* — 1988. — Vol. 9. — P. 3–16.
48. *Lone F., Qureshi R., Emanuel F. et al.* Maternal anemia and its impact on perinatal outcome. *Trop Med Int Health.* — 2004. — Vol. 9. — P. 486–90.
49. *Martin J., Hamilton B., Sutton P. et al.* Births: final data for 2002. *National Vital Statistics Reports (USA).* — 2003. — Vol. 52, N 10. — P. 1–113.
50. *Matsuda S., Kahyo H.* Seasonality of preterm births in Japan // *Int. J. Epidemiol.* — 1992. — Vol. 21. — P. 91–100.
51. *Matsuda S., Sone T., Doi T., Kahyo H.* Seasonality of mean birth

- weight and gestational period in Japan. *Hum Biol.* – 1993. – Vol. 65. – P. 481–501.
52. *McIntire D., Bloom S., Casey B., Leveno K.* Birth weight in relation to morbidity and mortality among newborn infants // *New England. J. Med.* – 1999. – Vol. 340, N 16. – P. 1234–8.
 53. *McLean F., Doyd M., Usher R., Kramer M.* Postterm infants: Too big or too small // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1991. – Vol. 164, N 1. – P. 619–24.
 54. *Melve K., Skjaerven R.* Birthweight and perinatal mortality: paradoxes, social class, and sibling dependencies // *Int. J. Epidemiol.* – 2003. – Vol. 32. – P. 625–32.
 55. *Melve K., Gjessing H., Skjaerven R., Oyen N.* Infants' length at birth: independent effect on perinatal mortality // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2000. – Vol. 79. – P. 459–64.
 56. *Myers R.* Production of fetal asphyxia by maternal psychological stress // *Pav. J. Biol. Sci.* – 1977. – Vol. 12. – P. 51–62.
 57. *Odland J., Nieboer E., Romanova N. et al.* Urinary nickel concentrations and selected pregnancy outcomes in delivering women and their newborns among arctic populations of Norway and Russia. *J. Environ Monit.* – 1999. – Vol. 1. – P. 153–61.
 58. *Orskow J., Kesmodel U., Henriksen T., Secher N.* An increasing proportion of infants' weight more than 4000 gram at birth // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2001. – Vol. 80. – P. 931–36.
 59. *Robinson S., Crozier S., Borland S. et al.* Impact of educational attainment on the quality of young women's diets // *Eur. J. Clin. Nutr.* – 2004. – Vol. 58. – P. 1174–80.
 60. *Rojansky N., Benshushan A., Meirsdorf S. et al.* Seasonal variability in fertilization and embryo quality rates in women undergoing IVF. *Fertility and Sterility.* – 2000. – Vol. 74, N 3. – P. 476–81.
 61. *Shea K., Wilcox A., Little R.* Postterm delivery: a challenge for epidemiologic research // *Epidemiol.* – 1998. – Vol. 9, N 2. – P. 199–204.
 62. *Stephansson O., Dickman P., Johansson A., Cnattingius S.* The influence of socioeconomic status on stillbirth risk in Sweden // *Int. J. Epidemiol.* – 2001. – Vol. 30. – P. 1296–301.
 63. *Teixeira J., Fisk N., Glover V.* Association between maternal anxiety in pregnancy and increased uterine artery resistance index: cohort based study. *BMJ.* – 1999. – Vol. 318. – P. 153–7.
 64. *Vaktskjold A., Talyakova L., Chashin V. et al.* The Kola Birth Registry and perinatal mortality in Monchegorsk, Russia. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2004. – Vol. 83. – P. 58–69.
 65. *Weerasinghe D., MacIntyre R.* Seasonality of birth and abortions in New South Wales, Australia. *Med Sci Monit.* – 2003. – Vol. 9, N 12. – P. 534–40.
 66. *Wilcox A., Skjaerven R., Buekens P., Kiely J.* Birth weight and perinatal mortality. A comparison of the United States and Norway. *JAMA.* – 1995. – Vol. 273. – P. 709–11.
 67. *Woo M., Tai C., Kang S. et al.* Direct action of melatonin in human granulose-luteal cells // *Clin Endocrin Metabol.* – 2001. – Vol. 86. – P. 4789–97.
 68. *Ytterstad E., Brenn T.* Daily number of births in Norway 1989–1993. Variations across months, day of week, phase of the moon and changes in leave entitlements (article in Norwegian). *Tidsskr Nor Laegeforen.* – 1997. – Vol. 117, N 8. – P. 1098–101.

ANALYSIS OF PREGNANCY OUTCOMES USING THE KOMI DATABASE

Kozlovskaya A.V., Bojko E.R., Odland J.Ø.

■ **Summary:** Based on firstly created Komi database of 1980–1999 years. the authors analysed labor and delivery outcomes: total amount, newborns height and weight, Apgar score, term of pregnancy in dependence on seasonal and yearly changes. Received data testified that seasonal transformation of human organism in European North conditions along social-economic and medical factors have possible influence to conception, pregnancy and delivery outcomes.

■ **Key words:** labor and delivery database; newborns height and weight; Komi Republic



© Е.Г. Гуменюк

Государственный университет: кафедра акушерства и гинекологии, Петрозаводск

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ИНФЕКЦИЙ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

■ В статье представлен обзор литературы, касающийся проблемы инфекций мочевыделительной системы во время беременности. Проанализированы изменения органов мочевыделительной системы во время беременности, освещены проблемы резистентности к антибиотикам, современные подходы к лечению у беременных. Изучены особенности течения беременности и родов у женщин с инфекциями мочевыводящих путей, состояние новорожденных. Показана роль канефрона в санации мочевыводящих путей, влияние на плод и новорожденного.

■ **Ключевые слова:** инфекции мочевыделительной системы; беременность; резистентность к антибиотикам; лечение; беременность и роды у женщин с инфекциями мочевыводящих путей; канефрон

В популяции небеременных женщин репродуктивного возраста частота инфекций мочевыводящих путей (ИМВП) составляет 2–5 % [14]. У беременных женщин ИМВП являются частым осложнением, достигая по некоторым данным 18 % [1, 7, 12, 16, 18, 20]. Установлено, что при наличии ИМВП увеличивается риск преждевременных родов, плацентарной недостаточности, преждевременного излития околоплодных вод, хориоамнионита [1–3, 11, 12, 20, 26]. Происходит рождение недоношенных или функционально незрелых детей, а также новорожденных с задержкой внутриутробного развития и признаками внутриутробной инфекции [1–3, 24, 26]. Обсуждается роль ИМВП во время беременности как одной из причин рождения детей с врожденными пороками развития, задержкой умственного развития и детским церебральным параличом [1, 7]. Увеличивается уровень перинатальной смертности [3, 24]. Многие авторы считают, что для развития указанных осложнений не обязательно должны быть выраженные клинические симптомы [18, 26]. В послеродовом или послеоперационном периоде у женщин отмечается высокий риск развития инфекционных осложнений [1].

Известно, что физиологические изменения мочевыделительной системы начинаются в ранние сроки беременности, продолжают на протяжении всего периода гестации, достигая максимума перед родами. Вероятно, это связано с общностью эмбриогенеза и анатомической близостью к половой системе. Основные изменения органов мочевыделительной системы представлены в табл. 1.

Предполагается, что в основе физиологических изменений со стороны почек лежат увеличение сосудистого объема почек и емкости интратрениальной коллекторной системы. Основными факторами, предрасполагающими к развитию дилатации чашеч-

Таблица 1

Изменения со стороны мочевыделительной системы

Увеличение объема почек (за исключением объема лоханок)
Дилатация чашечно-лоханочного аппарата
Увеличение мочеточника в диаметре, преимущественно, в верхней и средней трети, чаше справа
Удлинение мочеточника, приобретение извилистой формы
Гипертрофия мышечных волокон мочеточника в нижней трети
Снижение перистальтики, изменение тонуса и подвижности мускулатуры мочеточника
Увеличение мышечного тонуса и емкости мочеточника
Снижение скорости продвижения мочи
Тенденция к неполному опорожнению мочевого пузыря
Развитие везикоуретрального рефлюкса
Изменение химического состава мочи
Увеличение почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации
Повышение экскреции кальция и мочевой кислоты
Относительное ощелачивание мочи

но-лоханочного аппарата почек, являются гормональные изменения (увеличение синтеза эстрогенов, прогестерона, простагландина E2), а в более поздние сроки — также нарушение оттока мочи вследствие увеличения матки. Развитие физиологических изменений мочеточников в период беременности связывают с комбинированным воздействием гестационных гормональных сдвигов, механической компрессии, гипертрофии продольных мышечных пучков в нижних отделах мочеточников. К развитию везикоуретрального рефлюкса приводят изменения структуры и функции мочевого пузыря. Обратные процессы происходят на протяжении 3–4 месяцев послеродового периода [1, 13, 20].

Понятие ИМВП — общий термин, связанный с инфекцией мочевого тракта, начиная с уретры и заканчивая почками. Для диагноза необходимо присутствие значительного количества бактерий в моче при наличии клинических проявлений и симптомов инфекции. ИМВП классифицируют по локализации и характеру течения. По локализации выделяют инфекции нижних (острый уретрит и цистит) и верхних мочевыводящих путей (острый и хронический пиелонефрит). По течению различают неосложненные (нормальная структура и функция органов мочевыделительного тракта) и осложненные формы ИМВП (на фоне структурных изменений, тяжелых сопутствующих заболеваний, иммунодефицита и др.) [5, 8, 13].

Бессимптомная бактериурия — частое проявление инфекций мочевыводящих путей у беременных женщин. Это персистирующая бактериальная колонизация мочевыводящих путей без явных клинических проявлений [5]. Частота бактериурии при обследовании беременных женщин составляет по различным данным от 4 до 18 %. [1, 5]. Количественным критерием выраженной бактериурии является выявление более чем 10^5 уропатогенов одного вида в 1 мл мочи [1]. У бере-

менных без лечения бактериурии риск развития клинических проявлений ИМВП в 10 раз выше, чем у здоровых женщин и/или при успешно проведенном лечении [1]. Бактериурия во время беременности способствует развитию пиелонефрита (28 % по сравнению с 1,4 % у небеременных женщин), связана с серьезным риском акушерской и перинатальной патологии, а также необходимостью длительной адекватной терапии [18, 23]. Основные возбудители ИМВП в современных условиях хорошо известны и представлены в табл. 2 [14].

Во время беременности в моче обнаруживают, преимущественно, *Escherichia coli* (около 80 % всех случаев ИМВП). Отмечают роль *Proteus mirabilis* и *Enterococcus faecalis* как возможных факторов риска рекуррентных форм инфекций мочевыводящих путей в период беременности. Есть данные о том, что β -гемолитический стрептококк и *S. saprophyticus* могут быть причиной инфекции мочевыводящих путей даже при низком количестве уропатогенов в моче (менее 10^5 в 1 мл). Остальные микроорганизмы при ИМВП у беременных встречаются реже [1, 5, 14, 16].

Вид выделенных возбудителей при ИМВП у беременных и небеременных женщин по данным литературы существенно не различается. Спектр микроорганизмов у беременных при ИМВП с бессимптомным течением и при наличии выраженных клинических проявлений также практически одинаков [1]. Общеизвестно, что основной путь инфицирования — восходящий. Не исключается, что на фоне бактериемии возможно гематогенное инфицирование паренхимы почек, однако этот путь встречается крайне редко [18, 20, 23].

Вопросы диагностики ИМВП у беременных женщин в настоящее время не вызывают особых проблем. Имеется стандартный набор методов обследования, который позволяет правильно установить диагноз, не прибегая к сложным и ин-

Таблица 2

Основные возбудители ИМВП у женщин

Амбулаторное лечение	
<i>Escherichia coli</i>	80 %
<i>Proteus mirabilis</i>	5 %
Other Gram-negative bacteria	3 %
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	7 %
<i>Enterococcus faecalis</i>	5 %
Госпитализированные случаи	
<i>Escherichia coli</i>	40 %
<i>Proteus mirabilis</i>	10 %
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5 %
Other Gram-negative bacteria	25 %
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3 %
<i>Enterococcus faecalis</i>	12 %
<i>Candida albicans</i>	5 %

вазивным методикам. Тем не менее, возникает целый ряд задач, связанных с выбором методов лечения у беременных с ИМВП. Это связано с изменением резистентности уропатогенов, вызывающих ИМВП, по отношению к противомикробным препаратам [16, 17, 23]. В понятие резистентности входят индивидуальные особенности микроорганизма, наличие резервуара, где резистентные микроорганизмы могут длительно персистировать, а также неадекватное применение antimicrobных препаратов [13, 25]. На протяжении последних десятилетий стали заниматься изучением причин и путей предотвращения резистентности к антибиотикам. Предлагается даже ввести так называемый популяционный надзор за резистентностью к antimicrobным препаратам в различных регионах [5, 7, 10].

Для выбора метода терапии ИМВП во время беременности следует учитывать различные факторы. Необходимо проанализировать данные о чувствительности основных возбудителей, причем, оптимальный вариант, если эти данные получены на уровне конкретного региона. Важно представлять особенности фармакокинетики препарата с учетом физиологических изменений во время беременности и лактации. Не менее важно знать уровень локализации инфекции. Следует учитывать срок беременности, а также характер течения заболевания (острый или хронический процесс) и тяжесть состояния женщины. При выборе препаратов рекомендуется опираться на сведения, полученные из российского формуляра лекарственных средств и/или данных FDA (Food and Drug Administration), которые касаются вопросов переносимости и безопасности препаратов во время беременности и лактации.

В настоящее время приняты критерии риска применения лекарственных препаратов при беременности [22]:

- категория А. Контролируемые исследования на людях не выявили какого-либо риска для плода. Лекарства можно принимать беременным и женщинам детородного возраста;

- категория В. Исследования на животных не выявили существенного риска для плода, но контролируемых исследований на людях не проводилось;

- категория С. Нет серьезных исследований на животных и людях, или исследования на животных продемонстрировали риск патологии плода, но нет контролируемых исследований. Лекарства можно применять только в случаях, когда успех терапии может быть выше, чем риск для плода;

- категория D. Исследования на животных показали тератогенное или эмбриотоксическое действие. Лекарства можно применять только в

критических для жизни женщины состояниях или при серьезных заболеваниях;

- категория X. Исследования на животных и людях показали высокий риск развития врожденных аномалий или стойких повреждений плода. Лекарства противопоказаны для беременных женщин, а также на этапе прекоцепции.

Из препаратов, которые используются для лечения беременных с ИМВП, в категорию А и В относятся только пенициллины и цефалоспорины.

Основные задачи лечения у беременных с ИМВП направлены на купирование симптомов, санацию мочевыводящих путей, предупреждение рецидивов, профилактику осложнений во время беременности и в послеродовом периоде, а также перинатальной патологии. Что касается путей применения antimicrobных препаратов, то чаще всего во время беременности используется назначение пероральных препаратов. Парентеральное введение, как правило, используется при остром пиелонефрите с осложненным течением или невозможности приема препаратов внутрь [2, 5, 8, 23].

Фармакотерапия во время беременности всегда имеет две стороны вопроса: вероятный риск осложнений и возможная эффективность лечения. Адекватно взвесить и оценить все варианты не представляется возможным, поскольку должны учитываться интересы не только матери, но и внутриутробного плода. Предполагается, что в дальнейшем число проблем, связанных с назначением antimicrobных препаратов будет нарастать, поскольку прогнозируется стремительный рост резистентности, а число препаратов, которые можно назначать во время беременности, ограничено. В качестве примера можно привести отечественные данные о резистентности *E. coli* к антибиотикам у женщин с острым циститом. Частота резистентности данного возбудителя к ампициллину составляет 31,6–33,3 %, ко-тримоксазолу — 14,5–18,4 %, гентамицину — 4,3–5,9 %, нитрофурантоину — 2,9–4,3 %, фосфомицину — 0 % [5, 8, 21].

Выбор препаратов для лечения различных форм ИМВП у беременных невелик. По мнению большинства российских врачей, пенициллины являются наиболее безопасной и широко используемой группой антибактериальных препаратов (пенициллин, ампициллин, амоксициллин, оксациллин, карбенициллин и пр.). Но, как было сказано выше, к этим препаратам именно в России отмечен высокий уровень резистентности уропатогенов [1, 5, 19], что надо учитывать при выборе препарата.

Среди цефалоспоринов рассматривают препараты I, II (цефазолин, цефокситин, цефуроксим, цефметазол, цефалотин) и III поколения (цефтриаксон) как эффективные и достаточно безопасные при лечении беременных женщин [1, 5, 8, 27].

Сообщения о развитии врожденных аномалий при применении препарата гентамицина у беременных отсутствуют. Основными побочными эффектами во время беременности, являются ото- и нефротоксичность, а также нарушение нейромышечного проведения. Безопасность применения других аминогликозидов (тобрамицин, канамицин, амикацин) при гестации исследована мало.

Применение эритромицина при гестации изучено хорошо. В минимальных количествах проходит через плаценту и не влияет отрицательно на плод. Другие препараты этого класса (азитромицин, рокситромицин, кларитромицин) изучены при беременности в меньшей степени.

По данным ряда авторов у нитрофурантоина не зарегистрированы тератогенные и фетотоксические эффекты при использовании его в различные сроки [1, 27]. В России данный препарат пока не разрешен для применения во время беременности. Описаны редкие, но серьезные осложнения со стороны нитрофурантоина, связанные с развитием гемолитической анемии у плода и новорожденного при дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы [2, 15].

В зарубежных исследованиях изучена комбинация сульфаметоксазола и триметоприма, которую назначают во II триместре беременности. Препарат ко-тримоксазол содержит оба компонента. Триметоприм, являясь антифолатным агентом, может влиять на развитие нервной трубки в ранние сроки беременности, а при назначении препарата за 2–6 недель до родов возникает риск развития гипербилирубинемии и желтухи новорожденных [2, 5]. В России назначение препаратов данной группы во время беременности не рекомендовано.

Ранее препарат нитроксолин (5-нитрокс, 5-НОК) во время беременности использовали достаточно широко. В последние годы было показано, что его применение в I триместре может сопровождаться эмбриотоксическими эффектами. Имеются факты о возможном токсическом влиянии на печень плода при применении препарата в конце беременности. В исключительных случаях его можно назначать только во II триместре [2, 27].

Применение фосфомицина трометамола (монурал) разрешено во время беременности, но с осторожностью. Эрадикация возбудителя при разовом приеме препарата в дозе 3 г достигает 95 %. Это единственный препарат, который используется по ультракороткой схеме, так как эффективная концентрация в моче сохраняется до трех суток и более [2, 5, 15].

К антибактериальным препаратам, абсолютно противопоказанным при гестации, относятся [4, 5]:

- фторхинолоны, которые могут вызвать раз-

витие артропатий у плода (норфлоксацин, ципрофлоксацин, офлоксацин);

- оксолиновая кислота (грамурин) и пипемидиновая кислота (пимидель, палин, уропимид) повышают риск фетотоксических эффектов;

- тетрациклины повышают частоту дефектов формирования скелета у плода и зубной эмали, вызывают желто-коричневое окрашивание зубов у детей до года;

- левомицетин противопоказан вследствие риска токсического влияния на печень, развития лейкопении у плода, а также возникновения сердечно-сосудистой недостаточности у новорожденных.

В последнее десятилетие рекомендации по длительности и кратности применения antimicrobных препаратов претерпели существенные изменения. При лечении бессимптомной бактериурии и острого цистита во время беременности продолжительность терапии существенно уменьшилась. Рекомендуются три основных варианта: курсы по 7–10 дней, по 3 дня или однократный прием препарата [2, 8, 23]. Лечение беременных с клиническими проявлениями острого пиелонефрита или обострением хронического пиелонефрита проводится в условиях стационара. В данной ситуации предпочтение отдается препаратам для парентерального введения. После снижения температуры и улучшения состояния женщины возможен перевод на пероральный путь приема антибиотиков. В подобных ситуациях курсы лечения более длительные, не менее 10–14 дней [2, 5, 8, 23, 27].

С учетом трудностей подбора antimicrobной терапии у беременных с ИМВП, высоким уровнем резистентности микроорганизмов, а также аллергизации населения, встает вопрос о возможности альтернативных методов лечения.

В последние годы в медицинской практике стал широко применяться комбинированный препарат растительного происхождения Канефрон® Н (Бионорика, Германия). Имеются серьезные работы, касающиеся использования препарата у беременных женщин для профилактики и лечения ИМВП [3, 6, 9, 11].

Цель нашего исследования – оценить эффективность препарата канефрон для санации мочевыводительных путей у беременных, а также возможное влияние на состояние плода и новорожденного.

Под нашим наблюдением находились 38 женщин, которые во время беременности, в связи с различными проявлениями ИМВП, получали канефрон в стандартной дозировке 50 капель 3 раза в день. Исследование проводилось в 2004–2005 годах. Средний возраст пациенток составил $25,7 \pm 5,4$ лет.

Первородящих женщин было 25 (65,8 %), повторнородящих — 13 (34,2 %). У большинства обследованных пациенток до наступления беременности имелись инфекции, передаваемые половым путем (ИППП) (17—44,7 %), кандидозный вагинит (8—21 %) и бактериальный вагиноз (3—7,9 %). Искусственные аборт по желанию женщины или по медицинским и социальным показаниям в различные сроки были у 16 (42,1 %) человек. Гинекологические заболевания воспалительного генеза отмечены у 8 (21 %) женщин. 5 пациенток (13,2 %) в прошлом обследовались и лечились по поводу бесплодия. У 3 женщин (7,9 %) в анамнезе выявлено привычное невынашивание.

В структуре соматических заболеваний до беременности следует отметить хроническую железодефицитную анемию (7—18,4 %), артериальную гипертензию различного генеза (9—23,7 %), ожирение (5—13,2 %), заболевания желудочно-кишечного тракта (7—18,4 %), варикозную болезнь (3—7,9 %), поражения центральной нервной системы травматического (1—2,6 %) и врожденного характера (1—2,6 %).

Все наблюдавшиеся беременные имели различные инфекции мочевыводящих путей. Хронический пиелонефрит был у 10 (26,3 %), гестационный — у 14 (38,8 %), выраженная атония мочевых путей — у 3 (7,9 %), хронический цистит — у 3 (7,9 %), нейрогенный мочевой пузырь — у 2 (5,3 %). У 5 женщин (13,2 %) на протяжении беременности отмечалась длительная бессимптомная бактериурия. В двух случаях наличие хронического пиелонефрита сочеталось с мочекаменной болезнью.

У 22 (57,9 %) пациенток периодически отмечалась незначительная протеинурия (среднее количество белка в моче $0,58 \pm 0,21$ г/л). Бактериурия в количестве 10^5 КОЕ и выше была у 25 (65,8 %), лейкоцитурия — у 18 женщин (47,4 %). У 6 женщин (15,8 %) с хроническим пиелонефритом во время беременности обострения инфекционного процесса не было.

Беременность у большинства женщин протекала с осложнениями. У 12 человек (31,6 %) имелись отеки различной степени выраженности. Преэклампсия легкой степени отмечена у 7 (18,4 %). Тяжелых форм гестоза в обследованной группе не было. У 7 беременных (18,4 %) было диагностировано умеренное многоводие. Признаки хронической внутриутробной гипоксии плода по данным биомониторного контроля после 30 недель выявлены у 12 женщин (31,6 %). Бактериологическое исследование мочи на флору и чувствительность к антибиотикам выявило наличие *E. Coli* у 17 (44,7 %) беременных. В единичных случаях встречались *Staphylococcus saprophyticus* (2—5,3 %) и *Enterococcus faecalis* (2—5,3 %). К сожалению, в

ряде случаев забор анализа мочи на бакпосев производился на фоне уже начатой антимикробной терапии, что снижало информативность метода.

Всем беременным с ИМВП после обследования была назначена соответствующая терапия. 14 женщин (36,8 %) получали монотерапию канефроном в стандартной дозировке, в том числе 6 из них успели пройти 2 курса лечения. Это были, преимущественно, беременные с бессимптомной бактериурией, атонией мочевых путей, хроническим пиелонефритом и хроническим циститом вне обострения. Остальные пациентки (с острым пиелонефритом, обострением хронического цистита или пиелонефрита, нейрогенным мочевым пузырем) получали комбинированное лечение. Как правило, назначались препараты из категории А и В, чаще цефалоспорины. Другие антимикробные средства, разрешенные для применения во время беременности, использовались редко, что было обусловлено спектром чувствительности микрофлоры или непереносимостью препаратов. На этом фоне обязательно назначался канефрон. Нами учитывались особенности данного многокомпонентного препарата, которые могли благоприятно влиять с учетом основного диагноза и беременности. Препарат оказывает антисептическое, спазмолитическое, противовоспалительное действие на мочевыводятельную систему на разных уровнях. Кроме того, по данным литературы, доказан умеренный диуретический эффект и потенцирующее действие канефрона на фоне приема антибиотиков [3, 11]. Начальный курс лечения назначался в сроки от 11 до 30 недель. Независимо от монотерапии или комбинированного лечения у всех беременных к моменту родов удалось достигнуть санации мочевыводящих путей. Во всех случаях бактериурия была ликвидирована. Средний уровень протеинурии снизился ($0,23 \pm 0,10$ г/л). Отмечен положительный эффект со стороны отеков и увеличение суточного диуреза. Случаев индивидуальной непереносимости препарата или появления аллергических реакций у обследованных женщин не было.

Беременность завершилась родами у 38 женщин, в том числе у двух — преждевременными. При анализе случаев преждевременных родов установлено, что причиной недонашивания были истмико-цервикальная недостаточность и отягощенный акушерский анамнез (привычное невынашивание). У 36 (94,7 %) наблюдавшихся пациенток роды были срочными. Спонтанные или индуцированные роды через естественные родовые пути произошли у 32 беременных (84,2 %). В 4 случаях (10,5 %) роды закончились операцией кесарева сечения. В двух случаях показаниями к срочному оперативному родоразрешению яви-

лись клинически узкий таз и слабость родовой деятельности, не поддающаяся медикаментозной коррекции. У двух женщин были плановые показания для операции вследствие поражения центральной нервной системы (параплегия). Частота операции кесарева сечения в обследованной группе составила 10,5 %, что значительно ниже, чем в современной популяции. Случаев хориоамнионита, гнойно-септических осложнений в послеродовом периоде среди 38 женщин не выявлено. Следует отметить, что при контрольном анализе мочи у женщин в послеродовом периоде во всех случаях достигнута санация. Некоторым роженицам было рекомендовано продолжить прием канефрона.

Родилось 38 детей, в том числе двое недоношенных. Средняя масса новорожденных при рождении составила 3125 ± 730 г. У 3 родившихся (7,9 %) имелась гипотрофия I степени. Оценка по шкале Апгар 8–10 баллов отмечена у 34 детей (89,5 %), 6–7 баллов – у 4 (10,5 %). Случаев асфиксии средней и тяжелой степени не зарегистрировано. Нормальное течение адаптационного периода было у 31 новорожденного (81,6 %). Два ребенка нуждались в обследовании и специальных условиях выхаживания в связи с недоношенностью (масса при рождении 2380 и 2200 г). В одном случае отмечена гипогликемия новорожденного. Естественно, что под особым наблюдением находились 4 ребенка, которые родились в состоянии легкой асфиксии. К моменту выписки все новорожденные находились на естественном вскармливании при достаточной лактации и в дальнейшем были выписаны домой вместе с мамами. Случаев перевода новорожденных на II этап выхаживания не было.

Таким образом, наше исследование показало, что канефрон оказался весьма эффективным препаратом как в виде монотерапии для профилактики и лечения неосложненных форм ИМВП, так и в составе комбинированного лечения при более серьезных формах. Он хорошо переносился беременными женщинами. Следует отметить, что среди пациенток, получавших канефрон, не было случаев тяжелого гестоза и инфекционных осложнений в послеродовом периоде. Нам представляется, что канефрон может использоваться на этапе прекоцепционной подготовки у женщин с ИМВП и ИППП, в любые сроки беременности при наличии факторов риска развития или клинических формах инфекций мочевыводящих путей.

Литература

1. Дядык А.И., Багрий А.Э., Яровая Н.Ф. и др. Инфекции мочевыводящих путей при беременности. Сообщение 1 // Украинский химиотерапевтический журнал. – 2000. – № 3. – С. 3–6.
2. Дядык А.И., Багрий А.Э., Яровая Н.Ф. и др. Инфекции мочевыводящих путей при беременности. Сообщение 2 // Украинский химиотерапевтический журнал. – 2000. – № 4. – С. 61–65.
3. Елохина Т.Б., Орджоникидзе Н.В., Емельянова А.И., Пустотина О.А. Новые подходы к профилактике заболеваний мочевыводящих путей у беременных // Мед. кафедра. – 2003. – № 1. – С. 88–94.
4. Зайцев А.А., Карпов О.И., Изгатов Ю.Д. Современные антибиотики в практике семейного врача // Рос. семейный врач – 1997. – № 1. – С. 39–45.
5. Кулаков В.И., Анкирская А.С., Страчунский Л.С. и др. Антибактериальная терапия инфекций мочевыводящих путей у беременных: Пособие для врачей // Клин. микробиол. и антимикроб. химиотерап. – 2004. – Т. 6, № 3. – С. 218–223.
6. Канефрон во врачебной практике // Украинский медицинский часопис. – 2003. – Т. 34, № 2. – С. 97–106.
7. Кречмери С., Хромек Д., Демесова Д. Лечение инфекций нижних отделов мочевыводящих путей у беременных // Клин. микробиол. и антимикроб. химиотерапия. – 2001. – Т. 3, № 4. – С. 371–375.
8. Лопаткин Н.А., Деревянко И.И., Страчунский Л.С. и др. Антибактериальная терапия неосложненного острого цистита и пиелонефрита у взрослых: Пособие для врачей // Клин. микробиол. и антимикроб. химиотерап. – 2000. – Т. 2, № 1. – С. 69–76.
9. Пытель Ю.А., Амосов А.В. Растительный препарат канефрон в урологической практике // Леч. врач. – 1999. – № 6. – С. 38–39.
10. Рафальский В.В. Обоснование выбора антимикробных препаратов при амбулаторных инфекциях мочевыводящих путей: автореф. дис. ... докт. мед. наук. – Смоленск, 2004. – 35 с.
11. Репина М.А., Крапивина Е.Г., Колчина В.А., Стамбулова О.А. Современные подходы к коррекции нарушений функции почек у беременных женщин // Ж. акуш. жен. болезн. – 2004. – Т. LIII, Вып. 2. – С. 48–53.
12. Сафронова Л.А. Пиелонефрит и беременность // РМЖ. – 2000. – Т. 18, № 8. – С. 778–781.
13. Bass P.F., Jarvis J.A.W., Mitchell C.K. Urinary tract infection // Primary Care. Clinics in Office Practice. – 2003. – Vol. 30, N 1. – P. 211–215.
14. Bukhari S.S., Livsey S. Urinary Tract Infection: Presentation and Diagnosis // Med. Progress. – 2000. – N 1. – P. 10–14.
15. Christensen B. Which antibiotics are appropriate for treating bacteriuria in pregnancy? // J. of Antimicrob. Chemother. – 2000. – Vol. 46, Suppl. 1. – P. 29–34.
16. D'Souza Z., D'Souza D. Urinary tract infection during pregnancy—dipstick urinalysis vs. culture and sensitivity // J. Obstetr. & Gyn. – 2004. – Vol. 24, N 1. – P. 22–24.
17. Dwyer P.L., O'Reilly M. Recurrent urinary tract infection in the female // Cur. Opin. Obstetr. & Gyn. – 2002. – Vol. 14. – P. 537–543.
18. Hill J.B., Sheffield J.S., McIntire D.D., Wendel G.D. Acute pyelonephritis in pregnancy // Obstetr. & Gyn. – 2005. – Vol. 105, N 1. – P. 18–23.
19. Hooton T.M., Scholes D., Gupta K. et al. Amoxicillin-clavulanate vs ciprofloxacin for the treatment of uncomplicated cystitis in women // JAMA. – 2005. – Vol. 293. – P. 949–955.
20. Junger P., Chauveau D. Pregnancy and Kidney Disease: Comprehensive review // Kidney Int. – 1997. – Vol. 52. – P. 871–875.
21. Kahlmeter G. An international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections: The ECO-SENS Project // J. Antimicrob. Chemother. – 2003. – Vol. 51. – P. 69–76.
22. Meadows M. Pregnancy and the drug dilemma // FDA Consumer Magazine. – 2001. – Vol. 35, N 3. – P. 13–16.
23. Millar L.K., Cox S.M. Urinary tract infections complicating pregnancy // Infect. Dis. Clin. North Am. – 1997. – Vol. 11. – P. 13–26.
24. O'Neill M.S., Hertz-Picciotto I., Pastore L.M., Weatherley B.D. Have studies of urinary tract infection and preterm delivery used the most appropriate methods? // Paediatr. & Perinatal. Epidem. – 2003. – Vol. 17. – P. 226–233.
25. Schaeffer A.J. Urinary tract infections: antimicrobial resistance // Cur. Opin. Urology. – 2000. – Vol. 10. – P. 23–24.

26. *Yaris F., Kadioglu M., Kesim M. et al.* Urinary tract infections in unplanned pregnancies and fetal outcome // *Europ. J. of Contracept. & Reproduct. Health Care.* – 2004. – Vol. 9. – P.141–146.
27. *Warren J.W., Abrutyn E., Hebel J.R. et al.* Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women // *Clin. Infect. Dis.* – 1999. – Vol. 29. – P. 745–758.

THE MODERN APPROACHES TO PREVENTION AND TREATMENT OF URINE TRACT INFECTIONS DURING PREGNANCY

Gumenuk E.G.

■ **Summary:** The article presents literature review dedicated by problem of urine tract infections during pregnancy. There were analysed the changes of urine tract organs during pregnancy, problems of antibiotic resistance, the modern approaches to treatment in pregnant women. The peculiarities of pregnancy and labor and delivery in women with urine tract infections, newborns well-being were studied. There were shown the role of Canephron in urine tract sanitation, and its effects on fetus and newborn

■ **Key words:** urine tract infections; pregnancy; antibiotic resistance; treatment; pregnancy and labor and delivery in women with urine tract infections; Canephron



© Т.В. Красносельских,
Е.В. Соколовский

Государственный медицинский
университет им. акад. И.П. Павлова;
кафедра дерматовенерологии с клиникой,
Санкт-Петербург

ВРОЖДЕННЫЙ СИФИЛИС: СТАРАЯ ПРОБЛЕМА НА ФОНЕ НОВОЙ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ СИТУАЦИИ

■ В обзоре рассмотрены актуальные вопросы клинической и лабораторной диагностики, лечения и профилактики врожденного сифилиса, заболеваемость которым в России в последнее десятилетие заметно возросла. Наиболее высокому риску рождения детей с врожденным сифилисом подвержены женщины, не состоящие на учете в женской консультации, страдающие наркоманией, алкоголизмом.

■ **Ключевые слова:** врожденный сифилис; беременные; диагностика; профилактика

В настоящее время вновь возрос интерес к вопросам диагностики, лечения и профилактики врожденного сифилиса. Это обусловлено тем, что вслед за начавшейся с 1989 года эпидемией приобретенного сифилиса среди взрослого населения последовал закономерный рост заболеваемости врожденным сифилисом (рис. 1).

Врожденный сифилис (*syphilis congenita*) возникает в результате инфицирования плода во время беременности трансплацентарным путем от больной сифилисом матери. Спирохеты проникают в плод уже на ранних сроках беременности, но вплоть до 4–5 месяца в плодах не обнаруживаются какие-либо характерные для сифилиса изменения ввиду отсутствия иммунного ответа.

Врожденный сифилис чаще всего отмечается у детей, родившихся от больных женщин, которые не лечились или получили неполноценное специфическое лечение. Вероятность возникновения врожденного сифилиса зависит от стадии и длительности существования сифилитической инфекции у беременной: чем свежее и активнее сифилис у матери, тем более вероятно неблагоприятное окончание беременности для ребенка. Наибольшему риску внутриутробного заражения плода подвергаются женщины в первые 2 года заболевания. На этот период времени приходится наибольшее количество самопроизвольных аборт и мертворождений. Реже внутриутробное заражение наблюдается у беременных, больных поздними формами сифилиса и очень редко – первичным сифилисом.

Судьба инфицированного сифилисом плода может быть различной. Беременность может закончиться внутриутробной гибелью плода, поздним выкидышем, преждевременными родами, мертворождением либо рождением ребенка с ранними проявлениями заболевания, возникающими сразу после родов или несколько позднее; рождением внешне здоровых детей со стойко положитель-

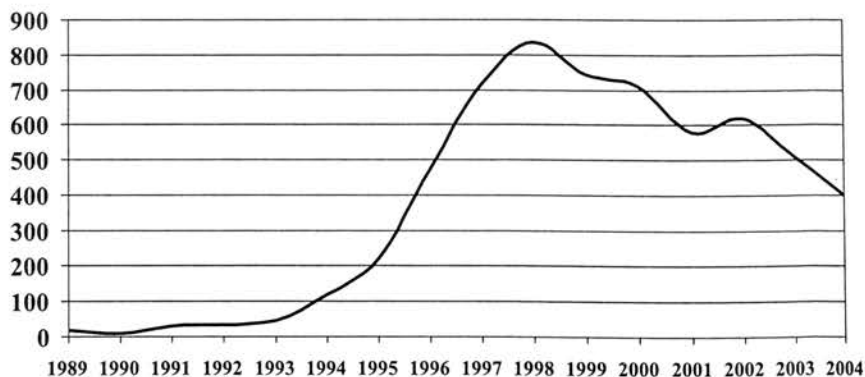


Рис. 1. Абсолютное число случаев врожденного сифилиса, зарегистрированных в России в период с 1989 по 2004 годы

ными серологическими реакциями, у которых в последующем возникают поздние симптомы врожденного сифилиса. Матери, страдающие сифилисом более 2 лет, могут родить здорового ребенка. Последовательные роды у больной сифилисом женщины обычно протекают по следующей схеме: первый ребенок рождается мертвым, второй — с симптомами врожденного сифилиса, последующие дети могут быть здоровыми. Этот так называемый «пестрый» акушерский анамнез следует учитывать при диагностике врожденного сифилиса.

Согласно международной классификации принято выделять:

- сифилис плаценты и плода;
- ранний врожденный сифилис (*syphilis congenita praesox*) — у детей в возрасте до 2 лет. Он может характеризоваться активными проявлениями или протекать латентно. Особенности клинической картины заставляют, в свою очередь, подразделять ранний врожденный сифилис на ранний врожденный сифилис грудного возраста (до 1 года) и ранний врожденный сифилис раннего детского возраста (от 1 до 2 лет);
- поздний врожденный сифилис (*syphilis congenita tarda*) проявляется у детей старше 2-х лет и также может быть манифестным или скрытым.

Сифилис плаценты

Плацента при сифилисе гипертрофирована, масса ее составляет 1:4–1:3 от массы плода (в норме — 1:6–1:5), консистенция плотная, поверхность бугристая, ткань хрупкая, дряблая, легко рвется, окраска пестрая (бледно-розовые и застойные очаги). В самой плаценте бледную трепонему найти трудно, поэтому для обнаружения возбудителя сифилиса берут материал из пуповины, где трепонемы обнаруживаются всегда и в большом количестве.

Сифилис плода

Изменения, произошедшие в плаценте, делают ее функционально неполноценной, способной обеспечить нормальный рост, питание и обмен веществ плода, в результате чего происходит его внутриутробная гибель на 6–7-м месяце беременности. Мертвый плод выталкивается на 3–4-й день, в 80 % случаев в мацерированном состоянии. Мацерированный плод по сравнению с нормально развивающимся плодом такого же возраста имеет значительно меньшие размеры и массу (гипоплазия плода). Кожа мертворожденных плодов ярко-красного цвета, как бы «окровавленная», складчатая, представляется мацерированной: эпидермис разрыхлен и легко сползает обширными пластами. За счет массивного проникновения бледных трепонем поражаются все внутренние

органы и костная система плода. Особенно выраженные изменения обнаруживаются в печени и селезенке — они значительно увеличиваются и уплотняются, а также в легких, ткань которых представляется плотной, безвоздушной, желтоватого или серовато-белого цвета, как при неразрешившейся пневмонии в стадии белого опеченения («белая пневмония»).

Особенно часто поражается у плода костная система, где уже к 6–7-му месяцу внутриутробного развития на границе кости и хряща трубчатых костей имеются изменения по типу остеохондрита. В сомнительных случаях рентгенологическое выявление остеохондрита у мертворожденных плодов является патогномичным симптомом раннего врожденного сифилиса.

Диагностика сифилиса плода основывается на следующих критериях:

- выявление клинических признаков поражения плода и плаценты;
- патолого-анатомическое исследование плода и плаценты; обнаружение бледных трепонем в пуповине и внутренних органах, редко — в плаценте;
- серологическое исследование крови плода;
- рентгенография длинных трубчатых костей;
- клинико-серологическое обследование матери.

Ранний врожденный сифилис

Если плод, пораженный сифилитической инфекцией, не погибает внутриутробно, то у новорожденного может развиваться следующая стадия врожденного сифилиса — ранний врожденный сифилис (*syphilis congenita praesox*). Его проявления обнаруживаются либо сразу после рождения, либо в течение первых 3–4-х месяцев жизни. В большинстве случаев новорожденные с тяжелыми проявлениями раннего врожденного сифилиса оказываются нежизнеспособными и погибают в первые часы или дни после рождения вследствие функциональной неполноценности внутренних органов и общего истощения.

Внешний вид новорожденного, больного ранним врожденным сифилисом, почти патогномичен: ребенок слабо развит, имеет малую массу тела, кожа его вследствие отсутствия подкожной жировой клетчатки дряблая, цианотичная, складчатая, имеет бледно-землистый или желтоватый цвет. Личико младенца морщинистое («старческое»), размеры головы резко увеличены вследствие гидроцефалии, родничок напряжен, лобные бугры выражены, кожные вены головы расширены. Поведение ребенка беспокойное, он часто кричит, плохо развивается, так как слабость и хронический насморк затрудняют сосание и глотание. Подобное состояние детей, больных врожденным сифилисом, встречается в наши дни достаточно редко. Однако при манифестных формах ранне-

го врожденного сифилиса выявляется целый ряд других характерных признаков.

Поражения кожи и слизистых оболочек могут быть представлены всеми разновидностями типичных вторичных сифилидов (как при приобретенном сифилисе) и особыми симптомами, характерными только для раннего врожденного сифилиса: сифилитическим пемфигиоидом, диффузными инфильтрациями кожи, сифилитическим ринитом.

К наиболее тяжелым и прогностически неблагоприятным симптомам раннего врожденного сифилиса относится сифилитический пемфигиоид. Он существует при рождении ребенка или появляется в течение первой недели жизни. Напряженные пузыри диаметром 1–5 см, заполненные серозным или серозно-геморрагическим содержимым, располагаются на инфильтрированном основании, окружены узкой медно-красной каемкой. Они подсыхают и образуют корки или вскрываются с образованием эрозий ярко-красного цвета, окруженных остатками покрывки. Излюбленной локализацией пузырей являются ладони и подошвы. В их содержимом в большом количестве обнаруживаются бледные трепонемы. Сифилитический пемфигиоид следует дифференцировать со стафилококковым пемфигиоидом.

Диффузная папулезная инфильтрация развивается в первые 1–3 месяца жизни ребенка. Элементы диффузной инфильтрации локализуются чаще на ладонях и подошвах, на лице, в частности, вокруг рта и на подбородке, на ягодицах, задней поверхности бедер и голеней. Пораженная кожа инфильтрируется, складки ее сглаживаются, она становится синюшно-красной, затем коричневатой, блестящей, «лакированной», теряет свою эластичность, в результате чего появляются трещины. Процесс заканчивается пластинчатым шелушением. На местах глубоких трещин остаются рубцы.

Сифилитический ринит (*corruza syphilitica*) возникает сразу после рождения или в течение первого месяца жизни ребенка. Он обусловлен отеком и диффузной воспалительной инфильтрацией слизистой оболочки носа и носовых раковин. При этом наступает сужение просвета полости носа и выраженное затруднение носового дыхания, которое приобретает особый свистящий характер. Затем появляются вязкие слизисто-гнойные или сукровичные выделения из носа, ссыхающиеся в массивные корки, закрывающие носовые ходы. Дыхание ребенка еще более затрудняется, и акт сосания для него становится невозможным. При отсутствии лечения возможен переход процесса в третью, язвенную стадию, когда происходит изъязвление слизистой оболочки носа, переход воспалительного процесса на его хрящевую и

костную основу с последующим рубцеванием, сморщиванием хрящевых и кожных частей, и деформацией носа.

Наиболее типичной формой поражения костной системы при раннем врожденном сифилисе является сифилитический остеохондрит Вегнера, который развивается с 5-го месяца внутриутробного развития. В настоящее время остеохондрит Вегнера I–II степени является наиболее частым активным проявлением раннего врожденного сифилиса. Сущность остеохондрита сводится к нарушению процесса окостенения на границе между хрящом эпифиза и диафизом длинных трубчатых костей, чаще — верхних конечностей. Различают три степени остеохондрита. Первые две определяются только рентгенологически. Остеохондрит III степени проявляется клинически в виде псевдопаралича Парро — отсутствия движений конечности при сохранении нервной проводимости. Для диагностики остеохондрита необходимо делать две рентгенограммы: одну — обоих предплечий с дистальным концом плечевой кости, вторую — обеих голеней с дистальным концом бедренной кости. Рентгенологическое обследование следует производить в первые 3 месяца жизни ребенка, так как в более поздние сроки явления остеохондрита могут самопроизвольно разрешиться.

Кроме перечисленных симптомов, могут наблюдаться и другие проявления заболевания: периоститы и остеопериоститы, поражения внутренних органов, идентичные изменениям, наблюдаемым при сифилисе плода, поражения ЦНС, органа зрения.

Поздний врожденный сифилис (*syphilis congenita tarda*) возникает у больных, ранее имевших признаки раннего врожденного сифилиса, или у детей, у которых врожденный сифилис до этого ничем не проявлялся (длительное бессимптомное течение врожденного сифилиса). К позднему врожденному сифилису относят симптомы заболевания, появляющиеся через 2 и более лет после рождения. Чаще всего они развиваются между 7 и 14 годами, после 30 лет возникают редко.

Клиническая картина активного позднего врожденного сифилиса, в целом, аналогична третичному приобретенному — могут наблюдаться бугорковые и гуммозные сифилиды, поражения нервной системы, внутренних органов, опорно-двигательного аппарата как при третичном сифилисе. Однако наряду с этим при позднем врожденном сифилисе имеют место особые клинические признаки, которые принято подразделять на достоверные (триада Гетчинсона), вероятные и дистрофии (стигмы).

В настоящее время клиническая картина врожденного сифилиса характеризуется следующими особенностями:

- чаще всего врожденный сифилис протекает в скрытой форме или малосимптомно;
- результаты неспецифических серологических реакций нередко бывают отрицательными;
- практически не встречаются тяжелые и обширные поражения кожи (диффузные инфильтрации, пемфигоид);
- наиболее частое активное проявление раннего врожденного сифилиса — остеохондрит Вегнера I–II степени.

Течение и исход беременности на фоне сифилиса в настоящее время характеризуются преобладанием скрытых форм заболевания, значительным снижением частоты поздних выкидышей, преждевременных родов и мертворождений.

Критерии диагностики врожденного сифилиса:

- обнаружение у ребенка клинических проявлений заболевания;
- обнаружение бледной трепонемы в отделяемом сифилидов;
- положительные результаты серологических реакций — микрореакции (МР), РПГА, РИФ-абс, ИФА. За рубежом для подтверждения диагноза и решения вопроса о необходимости лечения проводят тест 19S-IgM-РИФ-абс;
- выявление у матери активных проявлений сифилиса или скрытого заболевания;
- анамнестические данные, свидетельствующие о заболевании сифилисом матери, а также отца;
- акушерский анамнез матери, а также результаты обследования других детей в данной семье.

Диагностика раннего скрытого врожденного сифилиса затруднена в течение первых 3-х месяцев жизни, когда сложно определить, имеет ли место заболевание ребенка или трансплацентарная передача антител от матери. В этих случаях необходимо принимать во внимание анамнез матери (стадия сифилиса, которая характеризует давность инфицирования ребенка, неполноценное, поздно начатое лечение матери или его отсутствие), степень позитивности серологических реакций у ребенка в сравнении с результатами у матери (более выраженная позитивность у ребенка свидетельствует о его заболевании), позитивность серологических тестов на специфические IgM. Поскольку благодаря большой молекулярной массе эти антитела не проникают через нормальную плаценту от матери к плоду, образование трепонемоспецифических IgM-антител в крови ребенка указывает на наличие инфекции у новорожденного. Необходимо подчеркнуть важность своевременного динамического обследования ребенка, начиная с 1-го месяца жизни, в противном случае диагностика скрытого врожденного сифилиса может оказаться запоздалой.

Профилактика врожденного сифилиса должна быть антенатальной и постнатальной.

Антенатальная профилактика включает в себя своевременное выявление и лечение сифилиса у беременных женщин. Принятое в нашей стране обязательное серологическое обследование беременных — в I и III триместрах беременности, а также при поступлении в родильный дом полностью себя оправдывает. Однако в настоящее время эти меры у части беременных не проводятся в силу ряда причин: нестабильности социальных, экономических и межличностных отношений, резкого усиления миграционных процессов, роста полупрофессиональной проституции, раннего начала половой жизни и т.д. Все это приводит к тому, что часть беременных не состоит на учете в женской консультации и не обследуется до родов. Именно поэтому дети, больные врожденным сифилисом, чаще рождаются у юных матерей, женщин, ведущих асоциальный образ жизни, страдающих наркоманией, алкоголизмом, планирующих отказ от ребенка и потому не состоящих на учете в женской консультации.

Постнатальная профилактика заключается в тщательном обследовании и профилактическом лечении новорожденных, матери которых недостаточно лечились в прошлом и во время беременности. В отношении исходов беременностей при серологической резистентности (стойкое сохранение положительных серологических реакций более 12 месяцев после окончания лечения) данные литературы позволяют сделать вывод, что таким женщинам можно гарантировать рождение здорового потомства, если они во время беременности получали противосифилитическое лечение.

Специфическое и профилактическое лечение сифилиса у беременных

В настоящее время, в связи с наличием эффективных и краткосрочных методов лечения, выявление сифилиса перестало играть роль медицинского показания для прерывания беременности. Решение о сохранении или прерывании беременности принимает женщина. Роль врача состоит в проведении своевременного адекватного лечения и оказания психологической поддержки беременной.

Лечение при сроке беременности до 18 недель включительно проводится так же, как лечение вне беременности. *Специфическое лечение* беременных при сроке более 18 недель проводят прокаинпенициллином в течение 10 дней при первичном сифилисе и 20 дней — при вторичном и скрытом раннем сифилисе. Применяют также новокаиновую соль пенициллина в течение 10 или 20 дней соответственно.

Профилактическое лечение показано женщинам, получившим лечение до беременности,

у которых к началу беременности не произошла полная негативация МР, а также всем женщинам, начавшим лечение во время беременности, независимо от ее срока. Профилактическое лечение обычно проводится, начиная с 20-й недели беременности, но при поздно начатом специфическом лечении — непосредственно вслед за ним. Профилактическое лечение также проводят прокаин-пенициллином и новокаиновой солью пенициллина в тех же суточных дозах в течение 10 дней. При непереносимости пенициллинов беременным в качестве альтернативной терапии показано применение полусинтетических пенициллинов или эритромицина.

Лечение и профилактика сифилиса у детей

При рождении ребенка без проявлений сифилиса от нелеченной матери, при поздно начатом специфическом лечении (с 32 недели беременности), при отсутствии негативации МР к моменту родов или серорезистентности у матери, ребенку проводится *профилактическое лечение* натриевой солью бензилпенициллина или новокаиновой солью пенициллина или прокаин-пенициллином в течение 10 дней, либо двумя инъекциями бензатин бензилпенициллина с интервалом 7 дней.

Специфическое лечение детей, больных ранним врожденным сифилисом — манифестным и скрытым — при отсутствии патологии в спинномозговой жидкости проводят натриевой солью бензилпенициллина или новокаиновой солью пенициллина или прокаин-пенициллином в течение 14 дней, либо тремя инъекциями бензатин бензилпенициллина с интервалом 7 дней. При наличии патологических изменений в ликворе не рекомендуется применение дюрантных препаратов пенициллина. При непереносимости бензилпенициллина следует использовать полусинтетические пенициллины — оксациллин, ампициллин. При непереносимости всей группы пенициллинов целесообразно применение цефтриаксона.

Литература

1. Кожные и венерические болезни (руководство для врачей). Под ред. Ю.К. Скрипкина и соавт. — Москва, 1996.
2. Короткий Н.Г., Чиненова Е.Г. Клинико-диагностические особенности раннего врожденного сифилиса // Российский журнал кожных и венерических болезней, 1998; 6: 44–47.
3. Милявская И.Р., Горланов И.А., Качанов В.П. Клинико-эпидемиологическая характеристика раннего врожденного сифилиса в Санкт-Петербурге // Мат. XXXIII науч.-практ. конф. дерматовен., акуш.-гинеко. и урологов Санкт-Петербурга, СПб, 1998: 22.
4. Тихонова Л.И. Обзор ситуации с ИППП. Анализ заболеваемости врожденным сифилисом в Российской Федерации. ИППП, 1999; 1: 15–19.
5. Туманова Е.Л., Васечкина Л.И., Дружок Е.З., Миронова О.С. Клинико-морфологическая характеристика современного раннего врожденного сифилиса // Вестн. дерматол. венерол., 1999; 6: 9–10.
6. Фурнье А. О наследственном сифилисе. Пер. с фр. — М., изд-во Карцева, 1890.
7. Черняева В.И., Ушакова Г.А., Шуйкина Е.П. Особенности течения беременности, родов, исход для матери и плода у больных сифилисом. // Ж. акуш. жен. болезн. — 1998. — Спецвыпуск. — С. 129–130.
8. Чухловина М.Л., Милявская И.Р. Поражение нервной системы при врожденном сифилисе (клинические наблюдения) // Вестн дерматол венерол, 2005; 4: 52–55.
9. Шувалова Т.М., Борисенко К.К. К вопросу о клинике и диагностике раннего врожденного сифилиса. ИППП, 1999; 4: 13–18.
10. Berman S.M. Maternal syphilis: pathophysiology and treatment // Bull World Health Organ, 2004; 82 (6): 433–438.
11. Carey J.C. Congenital syphilis in the 21st century // Curr Womens Health Rep, 2003; 3 (4): 299–302.
12. Deperthes B.D., Meheus A., O'Reilly K., Broutet N. Maternal and congenital syphilis programmes: case studies in Bolivia, Kenya and South Africa // Bull World Health Organ, 2004; 82 (6): 410–416.
13. Dobson S. Congenital syphilis resurgent // Adv Exp Med Biol, 2004; 549: 35–40.
14. Hollier L.M., Harstad T.W., Sanchez P.J. et al. Fetal syphilis: clinical and laboratory characteristics // Obstet. Gynecol, 2001; 97 (6): 947–953.
15. Peeling R.W., Ye H. Diagnostic tools for preventing and managing maternal and congenital syphilis: an overview // Bull World Health Organ, 2004; 82 (6): 439–446.
16. Saloojee H., Velaphi S., Goga Y. et al. The prevention and management of congenital syphilis: an overview and recommendations // Bull World Health Organ, 2004; 82 (6): 424–430.
17. Sheffield J.S., Sanchez P.J., Morris G. et al. Congenital syphilis after maternal treatment for syphilis during pregnancy // Am J. Obstet Gynecol, 2002; 186 (3): 569–573.
18. Walker D.G., Walker G.J. Forgotten but not gone: the continuing scourge of congenital syphilis // Lancet Infect Dis, 2002; 2 (7): 432–436.
19. Wicher V., Wicher K. Pathogenesis of maternal-fetal syphilis revisited // Clin. Infect Dis, 2001; 33 (3): 354–363.
20. Woods C.R. Syphilis in children: congenital and acquired // Semin Pediatr Infect Dis, 2005; 16 (4): 245–257.

CONGENITAL SYPHILIS: THE OLD PROBLEM AGAINST A BACKGROUND OF THE NEW EPIDEMIOLOGIC SITUATION

Krasnoselskikh T.V., Sokolovsky E.V.

■ **Summary:** The essential issues of clinical and laboratory diagnosis, treatment and prevention of congenital syphilis are reviewed. Last decade the number of babies born with congenital syphilis increased significantly in Russia. Those women at highest risk for the disease seem to be alcohol and drug users, as well as those without antenatal care.

■ **Key words:** congenital syphilis; pregnant; diagnosis; prevention



© Э.К. Айламазян¹,
Ю.В. Цвелёв²

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

²Военно-медицинская академия:
кафедра акушерства и гинекологии
им. А.Я. Крассовского, Санкт-Петербург

ПРАВА ПАЦИЕНТА, МЕДИЦИНСКАЯ ЭТИКА И ЮРИДИЧЕСКАЯ ОТВЕТСТВЕННОСТЬ АКУШЕРОВ-ГИНЕКОЛОГОВ (ИТОГИ ДИСКУССИИ)

■ Подведены итоги дискуссии, проводившейся по проблеме биоэтики, деонтологии, правам пациента и юридической ответственности акушеров-гинекологов.

■ Ключевые слова: медицинская этика; деонтология; права пациента

В течение двух лет на страницах «Журнала акушерства и женских болезней» проводилось обсуждение этических и правовых вопросов, вызванных дискуссионной статьёй «Медицинская этика, деонтология и юридическое право в работе акушера-гинеколога». Интерес к данной проблеме и участие в дискуссии специалистов различного профиля (акушеров-гинекологов, юристов, духовенства, администрации медицинских учреждений и др.) показали её сложность и многогранность, а также актуальность обсуждения морально-этических и законодательных норм в области акушерства и гинекологии. Связано это с тем, что государство, медицина, мораль и право ставят сегодня перед акушерами-гинекологами острые вопросы, среди которых такие диаметрально противоположные по своей нравственной сущности проблемы, как клонирование, эмбриональные клеточные технологии и суррогатное материнство, с одной стороны, и контрацепция, прерывание беременности, выборочное уменьшение многоплодной беременности и эквтаназия – с другой.

Постоянная необходимость правовой регламентации деятельности медицинских работников и отношений, регулятором которых выступают моральные представления о признании и защите прав личности (пациента и врача), вызывают далеко неоднозначную оценку. Довольно часто при этом происходит смешивание между собой нравственных и юридических норм и подмена их друг другом. Замечательное высказывание о моральных представлениях и правовой регламентации отношений в медицине принадлежит известному юристу М.Д. Шаргородцеву, звучавшее в одной из дискуссий с академиком Н.М. Амосовым: «Никакие законы не могут заменить совести врача, но и совесть не может заменить юридические законы, хотя бы потому, что она не у всех есть».

Итоги дискуссии выявили чрезвычайную важность знания этико-правовых и судебно-медицинских аспектов в работе акушеров-гинекологов, касающихся деонтологии, врачебной тайны, рождения неполноценных детей, усыновления [1, 2]; морально-этической ответственности врачей вследствие внедрения в лечебно-диагностический процесс вспомогательных репродуктивных технологий [4, 11]; возросшую уголовную и гражданскую ответственность акушеров-гинекологов за неосторожные действия и врачебные ошибки, профессиональные и должностные дефекты, требующие материального возмещения причинённого медицинскими работниками вреда здоровью или морального вреда [1, 3, 8].

Дискуссия показала, что для акушеров-гинекологов особую актуальность представляют такие проблемы биоэтики, как определение статуса эмбриона, различные модели отношений в системе «врач–пациент», допустимость биомедицинского эксперимента,

новые репродуктивные технологии и развитие исследований эмбриональных стволовых клеток. Поскольку в основе морально-этических проблем, возникающих при производстве аборта на различных сроках беременности, и научных исследованиях с человеческими эмбрионами лежит их статус, острый дискуссионный характер носило обсуждение вопроса о том моменте, с которого эмбрион следует рассматривать как личность, имеющую право на жизнь и её защиту в законодательном порядке [9, 11]. Учитывая аргументы сторонников святости человеческой жизни с самого момента её зарождения, в случае идентификации эмбриона с личностью любые исследования и выделение эмбриональных стволовых клеток из зародышей человека в возрасте нескольких дней могут рассматриваться как убийство. Церковь осуждает «свободу выбора» женщины в распоряжении судьбой плода, а широкое распространение и оправдание аборт в современном обществе «рассматривает как угрозу будущему человечества и явный признак моральной деградации» [10]. И с этой позицией Русской Православной Церкви трудно не согласиться. Следует признать актуальным разработку отечественного законодательства (кодекса), регламентирующего проблемы репродукции человека [5], определяющего юридический статус эмбриона на разных стадиях его развития и его защиту, но с допустимостью проведения научных исследований эмбриональных стволовых клеток.

Очевидно, что главным богатством каждого человека является здоровье. При этом каждому из нас, хотя бы раз в жизни, приходится быть пациентом, поэтому все мы – потенциальные пациенты, которых в какой-то момент может коснуться «охрана здоровья граждан», сложившаяся в последние годы. В этот момент неизбежным является выбор авторитетного медицинского учреждения и «своего врача». Конечно, у каждого имеется своё представление о враче-профессионале, ответственном и душевном человеке. Несомненно, искусство врачевания предполагает, в первую очередь, наличие у акушера-гинеколога глубоких всесторонних знаний и опыта. Но ещё со времени Гиппократова важнейшими врачебными качествами считались чуткость, сострадание, умение понять психологию и глубину переживания пациентки, готовность использовать для её выздоровления весь арсенал лечебных средств. Качественное и эффективное оказание помощи, несомненно, основано на внимательном отношении медицинского персонала к пациентам. Сейчас особенно ощущим дефицит милосердия, а ведь сострадание, сопереживание, чуткое отношение к больной – далеко не сантименты, и слово зачастую является

лучшим лекарством. Каждый, становясь пациентом, надеется на внимание, взаимопонимание и заинтересованность персонала оказать необходимую помощь быстро и эффективно, рассчитывает на безопасность и безболезненность проводимых диагностических процедур и оперативных вмешательств. Поэтому совершенно справедливо, что эти и другие важные права пациента отражены в «Основах законодательства» в 18 статьях (кстати, права врача представлены лишь в одной статье).

Очевидно, что врач должен не только знать и уважать права пациента, стремясь избежать возможных негативных элементов, но и предупреждать обиды и жалобы, сознавая и тот факт, что даже незнание закона не освобождает от ответственности за его нарушение. Учитывая, что больная часто является «тревожной личностью», от врача требуется желание и умение найти правильный психологический подход, воспринять её явные или мнимые тревоги, установить доверительные отношения. Особое искусство общения, такт и симпатия необходимы при разговоре с беременными, а также в сложных психологических ситуациях: при высоком операционном риске, отягощённой наследственностью, бесплодии, выявлении у плода выраженных уродств и др. При этом, проявляя бесконечное терпение, врачу приходится учитывать возраст, воспитание, уровень интеллектуального развития, жизненные привычки и обычаи не только беременной или больной, но её родственников, что подчас несравненно труднее. Для принятия адекватного этического решения в конкретных условиях акушер-гинеколог должен руководствоваться всесторонним анализом ситуации, личным опытом, интуицией и принципами медицинской этики.

Нельзя не считаться с существенной особенностью современного этапа развития медицины – безгранично нарастающей её специализацией и компьютеризацией. Они обеспечивают достижения медицинской науки и практики, но одновременно несут угрозу эпидемического распространения «узких врачей-специалистов», «лабораторных клиницистов», способных грамотно разобраться в результатах сложного биохимического анализа и провести инструментальное исследование, но не умеющих столь же квалифицированно расспросить больную и осмотреть её; угрозу за частностями потерять целое, утратить представление о личности больной. Одновременно коммерциализация медицинского дела оборачивается откровенной дегуманизацией медицины, в том числе и пристрастной недобросовестной рекламой сомнительных способов лечения и опасных для здоровья лекарственных препаратов в целях финансовой выгоды. Следует иметь в

виду, что в 1997 году в России впервые столкнулись с подделкой лекарства, через год число подделок увеличилось до 30, а через три года их количество уже составило более 100. Эксперты отмечают, что торговля фальсифицированными лекарственными средствами становится весьма выгодным делом.

Известно, что вывести новое лекарство на рынок сейчас стоит крайне дорого — это в среднем полмиллиона долларов на каждый новый препарат. Поэтому у фармацевтических компаний есть большое искушение отдавать их на испытание не в академические учреждения, а в коммерческие лаборатории, работающие по контракту.

Распространение объективной и точной информации о преимуществах новых лекарственных препаратов, методов диагностики и лечения, об объёме и качестве оказания медицинских услуг клиникой, центром, родильным домом является важным элементом, способствующим информационно-обоснованному выбору женщиной медицинского учреждения, конкретного специалиста, способа и объёма терапии. В то же время реклама лекарств или медицинского оборудования через врача, а также непроверенных или недостаточно опробованных процедур, методик и лекарственных препаратов представляется нездоровой, подрывающей основу отношений между пациентом и врачом — доверие. Врач обязан предоставить пациентке полную информацию, а после её выбора — получить письменное согласие на проведение исследований, консервативного лечения или хирургического вмешательства.

Действительность такова, что прежняя нормативно-ценностная система в отношениях «врач–пациент», которая характеризуется как патерналистская (врач принимает на себя обязанность действовать, исходя из блага пациента, но в основном сам решает, в чём именно состоит это благо), постепенно разрушается. В настоящее время ответственность за здоровье смещается от профессионала к каждому пациенту. Приоритет отдаётся их взаимодействию, при этом пациент становится не объектом лечения, а партнёром врача по лечению. Врачи в меньшей степени являются вершителями судеб и в большей степени — советчиками и исполнителями. Модель автономии пациента предполагает, что врач должен опираться на представления самого пациента о том, что является благом для него, решать этот вопрос в диалоге с пациентом и, соответственно, получение информации становится правом, а не привилегией пациента. Следует откровенно предупреждать больную, что любое лечение практически всегда сопровождается определённым риском, связанным с побочными эффектами и осложнениями.

Конечно, порядок и объём предоставляемой пациенту информации о лечении решается медицинским работником в каждом конкретном случае индивидуально. Тем не менее, врач при выборе метода лечения (в частности, назначения определённого лекарственного препарата) должен учитывать тот факт, что «лекарства» в большинстве случаев являются «источником повышенной опасности». Врач имеет моральную обязанность предупредить пациента о возможных неблагоприятных проявлениях от применения препарата, при которых пациент должен немедленно обратиться к врачу. Практически всегда сопровождаются риском развития неблагоприятных и нежелательных последствий хирургические операции. К основным категориям следует отнести смерть, инфицирование, случайное повреждение сосудов или смежных органов, возможность выполнения повторного оперативного вмешательства, нарушение или утрату функции органов репродуктивной системы, сохранение или появление болевого синдрома. Очевидно, что перед операцией врач обязан сообщить пациентке о возможности подобных, чаще непредсказуемых, осложнений. Врач решает самостоятельно, когда и каким образом лучше сообщить больной ее диагноз (если больная сознательно требует сообщить ей правду о её тяжёлом состоянии, включая онкологические заболевания), чтобы наименьшим образом травмировать её психику, и если врач уверен, что пациентка способна в настоящий момент перенести сообщение о своём заболевании.

В условиях взрывного роста информации, появления новых препаратов и внедрения новых технологий, агрессивной рекламы фармацевтических компаний, врач в своей повседневной деятельности обязан критически оценивать и использовать медицинскую информацию для принятия рациональных решений. Умение проводить анализ и предвидеть прогноз способствуют повышению качества медицинской помощи и снижают вероятность врачебных ошибок. Врачебная ошибка — ошибочные суждения и действия врача при исполнении им профессиональных обязанностей, как правило, повлекшие негативные последствия для пациента. К сожалению, справедливым является такое наблюдение: «Если вы никогда не совершали ошибок, повлекших тяжёлые осложнения, значит вы занимаетесь медициной недавно» (M.R. Lipp, 1986). Неизбежность эпизодического возникновения врачебных ошибок обусловлена влиянием факторов случайности и субъективности, присущих медицинской, особенно клинической, практике; выраженными индивидуальными колебаниями проявлений болезни, реакцией на лечебные вмешательства, зачастую значительной

внешней схожестью различных по сути болезненных процессов. Неправильные действия врача в подобной ситуации могут квалифицироваться как врачебная ошибка лишь при условии, что они не содержат признаков халатности, невежества или злого умысла, поэтому врачебная ошибка не влечёт за собой дисциплинарной, административной или уголовной ответственности. Поскольку предусмотреть в ходе лечебного процесса все возможные осложнения, в том числе и обусловленные индивидуальными особенностями организма пациента, чрезвычайно трудно, защитой врача становится предусмотренное законом письменное информированное добровольное согласие больного на медицинское вмешательство (исследование, операцию, лечение, переливание растворов, донорской крови и её компонентов и др.). Очевидно, что «согласие на медицинское вмешательство» имеет огромную юридическую значимость, как для медицинских работников, так и для пациентов. Важно подчеркнуть, что в нём должны найти своё отражение в письменной форме согласие больной, реальные профессиональные риски медицинских работников, наличие у пациентки тяжёлых сопутствующих заболеваний, высокой вероятности возникновения осложнений, возможность неблагоприятного влияния медицинского вмешательства на качество жизни.

Взаимоотношения врача и пациентки, имеющие гуманистическую основу, вместе с тем не исключают возможности возникновения разногласий между ними. Более того, в последнее время, по общему мнению специалистов в области медицинского права, возросло и продолжает увеличиваться количество медицинских конфликтов, за разрешением которых пациентки и их родственники обращаются в суд. Росту правовой информированности населения способствует создаваемая нормативно-правовая база, деятельность общественных организаций, например, Лиги защиты прав пациентов, медицинские страховые организации, средства массовой информации.

Следует отметить также характерный для всего мира рост частоты заболеваний и осложнений, связанных с деятельностью врача. В основе этого лежит прежде всего объективная причина — «агрессивность» современных методов диагностики и лечения. Внедрение в медицинскую практику новейших высоких технологий повышает роль человеческого фактора, как субъективной причины возникновения ятрогений.

В структуре специалистов, допустивших диагностические дефекты (по данным за последние 5 лет), на первом месте стоят терапевты, на втором — акушеры-гинекологи, на третьем — хирурги [5]. Доля экспертиз акушерско-гинекологического профиля в

общем количестве экспертиз по так называемым врачебным делам составляет, по различным субъектам федерации, от 15 до 41 %, что ставит людей нашей профессии на одно из первых мест по риску быть привлечёнными к юридической ответственности за профессиональные нарушения. Это связано со значительной интенсивностью профессиональной деятельности акушеров-гинекологов, urgenностью оказываемой помощи, высокой частотой оперативных вмешательств, социальной и психологической значимостью вопросов, касающихся нарушения здоровья матери и ребёнка. Практическое (медико-социальное) значение имеет и тот факт, что женщины более активны, чем мужчины в предъявлении претензий (в 1,84 раза при отсутствии вреда здоровью, при лёгком вреде — в 3,87 раза, при вреде средней тяжести — в 1,56 раза и тяжком вреде — в 2,48 раза), чаще предъявляют обоснованные претензии [6].

Несомненно, частота и характер обращений в прокуратуру или суд, в органы управления здравоохранением и средства массовой информации в значительной степени отражают качество акушерско-гинекологической помощи. При этом основными мотивами подачи заявлений для разрешения медицинского конфликта являются неудовлетворённость уровнем оказания медицинской помощи и её исходом; психоэмоциональные факторы — реакция родственников на смерть близкого им человека (такие иски имеют короткий временной интервал от момента происшествия до подачи иска); нарушение этических норм медицинским персоналом. К дополнительным относятся платные услуги, оказанные при медицинском вмешательстве; неосторожные оптимистические или противоречивые прогнозы относительно течения и исхода заболевания; несовпадение объявленного родственникам ранее клинического, а позже патолого-анатомического диагнозов; величина расходов на последующее лечение, реабилитацию и др.

По данным И.М. Лузановой (2005), при анализе непосредственных причин подачи исковых заявлений первое место занимает неблагоприятный исход медицинского вмешательства. Причинами подачи исков послужили: смерть пациента (48,8 %); причинение вреда здоровью лёгкой — (12,1 %), средней — (14 %), тяжёлой степени (7,7 %). 17,7 % исков подано пациентами, недовольными оказанием медицинской помощи при отсутствии вреда здоровью. Виды неблагоприятных исходов в акушерско-гинекологической практике, послужившие причинами разрешения медицинского происшествия в правоохранительных органах или суде — смерть женщины в результате беременности и родов — 23,5 %; смерть

ребёнка (в неонатальном периоде или в младенчестве) – 29,45 %; травмы плода в родах – 11,7 %; дефекты диагностики пороков развития плода – 11,7 %; осложнения после медицинских манипуляций – 17,6 %; прочие – 6,05 %.

Следует согласиться с позицией В.Е. Радзинского и И.Н. Костина, что практическим врачам довольно трудно разобраться в ценности и пользе многочисленных, а нередко и необоснованных рекомендаций и предложений по тактике ведения беременности и родов, приводящих к «акушерской агрессии». В результате этих ятрогенных, научно необоснованных действий, направленных якобы в интересах матери и плода, часто происходит увеличение осложнений беременности и родов, рост перинатальной и материнской заболеваемости и смертности. А начинается подобная агрессия с назначения беременной лишних, порой дорогостоящих, но не имеющих никакого основания исследований (УЗИ, ПЦР, доплерометрия и др.), анализов и проведения «дежурного лечения». Кроме того, наблюдается и полипрогмазия с лечением «самыми современными» препаратами гарднереллэза, вагиноза, хламидиоза у практически здоровых беременных. Требуют пересмотра необоснованная госпитализация, показания для программированных родов и кесарева сечения, схемы родовозбуждения и назначения утеротонических препаратов при аномалиях родовой деятельности. Дискуссионными остаются многие вопросы, связанные с высокой частотой кесарева сечения, составившей в России 15,9 % в 2005 году, а в некоторых клинических учреждениях превышающей 60 %. Мы разделяем мнение Е.А. Чернухи и соавт. [12]: «Кардинальным образом изменилось и отношение врачей к показаниям операции кесарева сечения в сторону коммерциализации. Увеличение числа операций кесарева сечения нередко является следствием некомпетентности акушера, когда врач вместо активно-выжидательной тактики ведения родов в течение многих часов производит операцию и завершает роды за 30–60 минут. Не выдерживает критики положение, когда кесарево сечение производят с целью наживы. В нашей стране нет нормативных документов, запрещающих проведение операции по просьбе беременной и родственников».

Нередко в печати появляется средство — панацея, которая лечит и выпадение волос, и гепатит, и СПИД, и онкологию и т. д., причем подается таким образом, что средство апробировано в научном сообществе. Конечно, есть творцы своих оригинальных «авторских» методик, а также экстрасенсы, биоэнергетики, «контактеры с высшим разумом». Не исключено, что среди них может оказаться человек, способный оказать больному

нестандартную помощь. Но в целом к этому следует относиться настороженно. Как можно все-таки воспринимать следующий текст: «На ваших глазах в нашем центре рассасываются и уменьшаются раковые опухоли, лимфодениты, геморрой, простаты, полипы в носу». Это абсолютно безграмотно и нелепо от первого до последнего слова. Псевдоцелители есть и будут, пока медицинская наука не расстанется с интуитивным «творческим подходом». Очевидно, до тех пор нас будут преследовать и медицинские сенсации. А сенсации востребованы не только читающей публикой. Критериями научности знаний могут быть только опыт и эксперимент.

В последние годы отмечается тенденция подачи гражданских исков в случаях, связанных не только с летальным исходом, но и с неблагоприятным исходом при оказании медицинской помощи. В акушерской практике это касается в первую очередь исков, связанных с летальностью новорождённых. Гражданские иски связаны с требованием возмещения вреда (материального и морального). Согласно ст. 1068 гражданского кодекса, вред, причинённый работником при исполнении трудовых обязанностей, возмещает юридическое лицо (в рассматриваемых случаях ЛПУ). Размер возмещения зависит от величины понесённых на лечение расходов, длительности нетрудоспособности, результата. Размер возмещения определяется на основании счетов соответствующих организаций и документов. Иными словами, все расходы должны быть подтверждены документально, поэтому исковые требования по возмещению материального вреда, именно в силу строго документального подтверждения, встречаются редко (5,8 %).

В подавляющем большинстве случаев выдвигается требование компенсации морального вреда. Моральный вред, нанесённый пациенту при оказании медицинской помощи, не так давно известен отечественной судебной практике. Большинство пациентов, подающих подобный иск, считает, что сам факт неблагоприятного исхода и наличие определённых недостатков в действиях медиков дают основания для компенсации морального вреда, не требующего сложного и точного доказывания. При этом сумма запрашиваемой компенсации во много раз может превышать материальный ущерб. Моральный вред, как правило, возмещается в денежной, хотя может и в иной материальной форме, независимо от подлежащего возмещению имущественного ущерба. Необходимо подчеркнуть, что на требования о компенсации морального вреда не распространяется срок исковой давности (ст. 208 ГК РФ). Это значит, что мы можем столкнуться с исками, поданными

через достаточно отдалённый период от имевшего медицинского происшествия. Характер физических и нравственных страданий оценивается судом с учётом фактических обстоятельств, при которых был причинён вред, и представленных истцом доказательств, а также индивидуальных особенностей потерпевшего. Такими доказательствами являлись справки от врача-терапевта о соматической патологии, возникшей после смерти ребёнка, свидетельство о разводе, выписка из заключения психолога-консультанта, свидетельские показания родственников и сослуживцев о психоэмоциональных проблемах. Размер моральной компенсации по требованиям составлял от 100 до 500 тысяч рублей по сходным искам, например по смерти в неонатальном периоде. Суд, как правило, удовлетворяет их частично, нередко уменьшая сумму компенсации в 10 раз (50–70 тысяч рублей) [6].

Очевидно, что в свете изменившегося в РФ правового осуществления медицинской деятельности, урегулирование медицинских конфликтов требует:

- 1) законодательных мер (разработки и доработки действующего законодательства);
- 2) изменения модели взаимоотношений «врач-пациент» с переходом от патерналистской к партнёрской, расширяющей участие пациента в лечебно-диагностическом процессе на основе осознанного информированного выбора;
- 3) разработки организационных процедур по поэтапному урегулированию медицинского конфликта на досудебном уровне;
- 4) психологического тренинга врачей по поведению в предконфликтных и конфликтных ситуациях;
- 5) повышения уровня правовой информированности врачей;
- 6) сотрудничества лечебного учреждения с юрист-консультантом, специализирующимся в области медицинского права;
- 7) позитивного сотрудничества со средствами массовой информации [6].

На наш взгляд, активное содействие пациентам и врачам в эффективном разрешении конфликтных ситуаций могут оказывать специалисты в области медицинского права и биоэтики, при этом приоритет должен отдаваться досудебным процедурам [1, 3, 8]. К перспективам будущего относится третейское разбирательство в специализированном органе по разрешению врачебных дел – в постоянно действующем специализированном органе по разрешению врачебных дел на основе взаимного доверия сторон, спора с обязательным добровольным исполнением ими решения третейского суда. А пока наиболее реальной защитой медицинского работника является его высокий профессионализм, соблюдение основ законодательства в области охраны здоровья граждан

дан и действующих приказов МЗ РФ, составление качественной медицинской документации, знание и применение основ медицинского права в профессиональной практической деятельности акушера-гинеколога.

Дискуссия показала большую значимость этических и правовых аспектов в практической деятельности акушеров-гинекологов, в защите законных прав пациенток, чести и достоинства врачей, в улучшении качества медицинской помощи; необходимости повышения уровня правовой культуры медицинских работников и руководителей учреждений; целесообразности и заинтересованности акушеров-гинекологов в создании системы правовой защиты профессиональных и гражданских прав врачей при возникновении сложных морально-этических и конфликтных ситуаций. Очевидно, что обсуждавшиеся вопросы в настоящее время весьма актуальны, но они также далеки от окончательного решения, как и во времена античности. Тем не менее, полезно упомянуть о великом греческом философе Демокрите, который считал, что «лучшим, с точки зрения добродетели, будет тот, кто побуждается к ней внутренним влечением..., чем тот, кто побуждается к ней законом и силою. Ибо тот, кого удерживает от несправедливого поступка закон, способен тайно грешить, а тому, кто приводится к исполнению долга силою убеждения, не свойственно ни тайно, ни явно совершать что-либо преступное».

Редколлегия журнала выражает признательность всем авторам, принявшим участие в дискуссии по столь важной, многогранной и сложной проблеме.

Литература

1. Атласов В.О., Комаревцева Л.Н. О юридической ответственности акушеров-гинекологов за профессиональные нарушения // *Ж. акуш. жен. болезн.* – 2004. – Т. LIII, Вып. 4. – С. 82–85.
2. Баласаян В.Г., Микиртичян Г.А. Особенности медицинской этики в детской гинекологии // *Ж. акуш. жен. болезн.* – 2004. – Т. LIII, Вып. 1. – С. 116–122.
3. Балло А.М. Права пациентов и ответственность врачей – взгляд юриста // *Ж. акуш. жен. болезн.* – 2004. – Т. LIII, Вып. 1. – С. 123–126.
4. Зеленина Н.В., Абашиш В.Г. Искусственная инсеминация: этические и правовые проблемы // *Ж. акуш. жен. болезн.* – 2005. – Т. LIV, Вып. 1. – С. 132–137.
5. Кулаков В.И. и соавт. Этические и правовые аспекты акушерско-гинекологической помощи в современной России // *Акуш. и гин.* – 2005. № 5. – С. 3–8.
6. Лузанова И.М. К вопросу о юридической ответственности акушеров-гинекологов // *Материалы форума «Мать и дитя»* – М., 2005. – С. 674–675.
7. Радзинский В.Е., Костин И.Н. Акушерская агрессия как причина снижения качества родовспоможения // *Ж. акуш. жен. болезн.* – 2005. – Т. LIV, Вып. 2. – С. 95–98.
8. Сироткина А.А. Регулирование отношений по оказанию медицинских услуг: практические проблемы и способы их разрешения // *Ж. акуш. жен. болезн.* – 2004. – Т. LIII, Вып. 2. – С. 78–83.

9. Филимонов С.В. Взгляды представителей различных религиозных конфессий на вопросы контрацепции и супружеские отношения. // Ж. акуш. жен. болезн. — 2004. — Т. LIII, Вып. 2. — С. 84–88.
10. Филимонов С.В., Микиртичян Г.Л. Отношение врачей и населения к проблеме аборта и статуса эмбриона // Ж. акуш. жен. болезн. — 2004. — Т. LIII, Вып. 3. — С. 47–51.
11. Харченко Т.В., Мурзакматов М.А. Морально-этические проблемы эмбриологии и перинатальной медицины // Ж. акуш. жен. болезн. — 2004. — Т. LIII, Вып. 3. — С. 42–46.
12. Чернуха Е.А. и соавт. Мнение акушеров-гинекологов о проведении кесарева сечения по желанию беременных // Журн. Рос. об-ва акушеров-гинекологов. — 2005. — № 1. — С. 26–30.

PATIENT'S RIGHTS, MEDICAL ETHICS AND JURIDICAL RESPONSIBILITY OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS

Ailamazyan E.K., Tsvelev Y.V.

■ **Summary:** There were summarized the results of discussion concerning problems of bioethics, deontology, patient's rights and juridical responsibility of obstetrician and gynecologists.

■ **Key words:** medical ethics; deontology; patient's rights



© Ю.В.Цвелев

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

ПРОФЕССОР НИКОЛАЙ НИКОЛАЕВИЧ ФЕНОМЕНОВ (К 150-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)



Н.Н. Феноменов

■ В статье, посвященной 150-летию известного русского акушера-гинеколога Николая Николаевича Феноменова, раскрыт его вклад в развитие оперативного акушерства, внедрение в гинекологию метода асептики, создание Казанской научной акушерско-гинекологической школы, руководство Надеждинским родовспомогательным заведением в Санкт-Петербурге.

■ **Ключевые слова:** Н.Н. Феноменов; оперативное акушерство; асептика; М.И. Горвиц

Наш образ действий у постели оперируемой должен быть направлен к тому, чтобы не только благополучно выполнить ту или другую операцию и избавить, следовательно, роженицу и её ребенка от угрожавшей им непосредственной опасности, но чтобы наше вмешательство и впоследствии никоим образом не могло быть в ущерб здоровью оперированной. Это — возможность неблагоприятного исхода, в той или другой форме, всегда следует иметь в виду. Вот почему, прежде чем решиться на операцию, необходимо основательно взвесить, насколько оправдываются тяжестью и условиями данного случая возможные последствия нашего вмешательства.

Н.Н. Феноменов.

(Оперативное акушерство, 1902)

Николай Николаевич Феноменов родился в 1855 году в г. Ливны Орловской губернии в семье соборного протоиерея. Первоначальное образование он получил в духовном училище, затем в духовной семинарии. Учился в Санкт-Петербургском университете на естественном факультете, но через год перевелся в Медико-хирургическую академию на 2-й курс. Будучи студентом МХА 5-го курса участвовал в Русско-турецкой войне в качестве фельдшера с отрядом сестер милосердия Св. Троицкой общины [1, 7].

После окончания академии в 1878 году Н.Н. Феноменов был оставлен по конкурсу в числе врачей для приготовления к профессорскому званию и прикомандирован к кафедре акушерства и женских болезней, руководимой проф. М.И. Горвицем. По воспоминаниям современников, Мартын Исаевич был «безусловно умный и талантливый человек, отличавшийся редкой настойчивостью и трудолюбием», оригинальный и независимый. В своей неутомимой деятельности он руководствовался девизом: кто наблюдает ветер — тому не сеять, а кто смотрит на облака — тому не жать. Как специалист был блестяще образован, имел обширный опыт практической работы. «М.И. Горвиц был хорошо известен русской медицинской публике как плодовитый писатель, как знаток старинной акушерской литературы и как талантливый преподаватель» (Г.Е. Рейн, 1888). Благодаря личным качествам М.И. Горвица, «Клиника его посещалась студентами весьма усердно, и занятие гинекологией сделалось популярным среди молодежи, наравне с другими первоклассными отделами практической медицины; аудитория профессора всегда была полна. Сила и убедительность доводов, простота и ясность изложения, верный критический взгляд на дело и строгая последовательность — вот те особенности, которые столь выгодно отличали характер лекций. Кроме того, серьезное знакомство с литературой и громадная клиническая опыт-

ность давали ему право говорить тоном убежденного человека, вследствие чего его лекции не были сухим, книжным изложением предмета. Это был настоящий «живой голос учителя», который столь неотразимо действует на слушателей. И они ценили это. Они видели в нем человека, беззаветно преданного своему делу, с любовью и честно относящегося к нему» (Н. Феноменов, 1888).

В 1880 году Н.Н. Феноменов защитил диссертацию на степень доктора медицины на тему: «К учению о кифотическом тазе и разрыве симфиза во время родов». Впоследствии он высоко оценил роль проф. М.И. Горвица и его помощь в проведении научных исследований. «Заботясь о развитии научного акушерства и распространении его в родной стране и желая поднять уровень специального образования врачей, он, кроме клиники, воспользовался для этой цели еще и материалом Мариинского Родильного Дома, который широко раскрыл свои гостеприимные двери — и всякий, желающий учиться, находил здесь сердечное участие и руководство со стороны Мартына Исаевича. Указания дорогого учителя были особенно ценны: они давали возможность, и при сравнительно небольшом материале, извлечь большую пользу и заставляли многих молодых врачей, жаждавших знаний, группироваться вокруг него. Под его руководством и при его содействии написан целый ряд работ в форме докторских диссертаций или статей. В этих работах проводились и развивались различные принципы и основные положения, которые всю жизнь свою он проповедовал и защищал сам и в лице своих учеников. Эти же воззрения положены им были и в основание той школы, над созданием которой он энергично трудился. Но ему не суждено было видеть в полном развитии плоды трудов своих» [8].

В 1882 году Н.Н. Феноменов получил звание приват-доцента Военно-медицинской академии с правом чтения лекций студентам V курса, а в 1883 году он был командирован для усовершенствования за границу, где занимался в Патолого-анатомическом институте у Вирхова, в клиниках Берлина (у Шредера, Гуссерова, Мартина), в Галле (у Ольсгаузена), в Фрейбурге (у Гегара), в Дрездене (у Леопольда), в Лейпциге (у Креде), в Париже (у Тернье), в Бреславле (у Фритча) [1].

В 1885 году Н.Н. Феноменов был избран профессором Казанского университета по кафедре акушерства и женских болезней, во главе которой он находился в течение 14 лет, создав в Казани образцовое родовспомогательное учреждение и завоевав авторитет крупного педагога, врача и администратора. «Обладая недюжинным умом и блестящими способностями оратора, он в пору расцвета своих сил производил всегда глубокое

впечатление на слушателей. Его клинические и популярные лекции в бытность профессора Казанского университета производили чарующее впечатление. Он был одним из любимых студентами профессоров этого университета» (В.А. Столыпинский).

Став в 30-летнем возрасте профессором и руководителем университетской клиники, Н.Н. Феноменов приступил к серьезным преобразованиям, касавшихся «как помещений клиники, так и дела преподавания: тесные палаты и мрачные коридоры перестраиваются и превращаются в обширные комнаты со светлыми коридорами; устроены были приемная, две операционные и пр. Первые свои случаи чревосечений он должен был делать тоже в хирургической клинике, и одно чревосечение было произведено даже в частном доме, и только с переустройством всех помещений клиники можно было производить операции в собственной операционной на первых порах при условии антисептики, господствовавшей тогда во всех хирургических клиниках. Хотя многие хирурги того времени указывали, как на самое важное условие, обеспечивающее успех операции — это идеальную чистоту, но немногие решались расстаться с традиционными обеззараживающими средствами во время самого производства операции, т. е. с антисептикой. Будучи уверен в правильности этого взгляда, он, один из первых гинекологов у нас, ввел асептический метод при производстве больших и малых гинекологических и акушерских операций — метод, который практикуется теперь повсюду. Уже первые случаи чревосечений, произведенные по этому принципу, заметно изменили течение и исходы послеоперационного периода: реже стали встречаться тяжелые случаи рвоты, беспокойства, бреда и другие тяжелые явления, указывающие на интоксикацию дезинфицирующими веществами, чаще всего иодоформом и карболовой кислотой; процент лихорадящих и умерших значительно понизился» [6].

Заслугой проф. Н.Н. Феноменова является внедрение в акушерскую практику асептики, сменившей эру антисептики, что стимулировало развитие оперативной гинекологии. По воспоминаниям В.А. Столыпинского, «ни одно нововведение в нашей науке не осталось непроверенным им на том большом материале, каким он располагал во время своей клинической деятельности. В особенности большое внимание он уделял развитию оперативной техники как в акушерстве, так и в гинекологии. Всякий новый способ какой-либо операции он тщательно изучал и осторожно, иногда после предварительной проверки на трупах, применял на операционном столе. Немало было предложено и им самим различных оригинальных способов,

получивших в настоящее время права гражданства как в русской, так и в иностранной литературе». Н.Н. Феноменов обосновал тактику ведения родов при узком тазе, подробно описал технику наложения акушерских щипцов, разработал правила извлечения плода за ножку: «Разрывайте пузырь, низводите ножку и не торопитесь с извлечением!», предложил оригинальные инструменты (перфоратор) и свою модификацию акушерских щипцов Симпсона.

Ценный вклад внёс Н.Н. Феноменов в разработку не только акушерских (эмбриотомия, клейдотомия, акушерские щипцы, извлечение плода за ножку), но и гинекологических операций, предложив способ выполнения надвлагалищной ампутации миоматозной матки с предварительной перевязкой маточных артерий, низведение матки при удалении по поводу ее злокачественного поражения, методику зашивания генитальных свищей и др. «Слава о нем, как о хирурге-гинекологе, распространилась далеко за пределы Казанской губернии. Мы, его ближайшие помощники, ежегодно готовились с открытием навигации к наплыву больных, которые стекались в Казань, пользуясь более удобными путями сообщения, рекой Камой с Урала и из Сибири, рекой Волгой с юга России. Все ехали в Казань к Феноменову. Эти больные... обычно с утра переполняли коридоры акушерской клиники, вход в нее, а за неимением места ожидали очереди и у подъезда... Всегда одинаково внимательный к своим больным — из дворцов и лачуг — он умел быстро схватывать сущность заболеваний и был блестящим диагностом. Слово его было решающим для больных. Без колебаний шли они к нему на операционный стол с глубокой верой в исцеляющую силу его ножа. Безразличный к материальной стороне своего дела, он только хотел помочь и часто рисковал своей репутацией искусного хирурга, не выбирая и не пугаясь сложных и тяжелых случаев» (В.А. Столыпинский). В начале 90-х годов по размеру оперативной деятельности и результатам его клиника встала на одну высоту с лучшими европейскими учреждениями подобного рода. Однако было бы несправедливо умолчать о том, что «при проф. Феномове Казанская акушерско-гинекологическая клиника сделалась местом оживленной научной разработки различных клинических вопросов» [2]. В связи с этим следует подчеркнуть, что зарождение Казанской научной школы акушеров-гинекологов связано с именем Н.Н. Феноменова. Первые четыре доктора медицины по этой специальности родились при нем: В.А. Столыпинский, С.В. Тер-Микаэлянц, А.И. Захарьевский, В.В. Владимиров [3].

Плодом его многолетних трудов явилось издание «Оперативного акушерства» (1892 год). Это ру-

ководство было высоко оценено современниками и последующими поколениями врачей, выдержало 6 изданий и стало настольной книгой каждого врача, занимавшегося акушерством. Н.Н. Феноменов считал, что «всякая операция должна быть строго и тщательно обдумана и выполнена не торопливо и со спокойной уверенностью. С этой стороны вопрос о показаниях к операции представляется чрезвычайно важным. Правильное и спокойное решение его часто будет более трудным, чем выполнение самой операции. Чтобы правильно разрешить вопрос о показаниях, прежде всего следует задать себе вопросы: а) необходимо ли оперативное вмешательство, и если необходимо, то в) в какой форме и с) в какое время? Первое определяется следующим рассуждением: если данное состояние представляет опасность или для матери, или для плода, или для обоих вместе, и если эта опасность может быть устранена только с помощью операции, то наше вмешательство показано. Что касается выбора самой операции, то это определяется условиями каждого данного случая.

Вот в этом-то строгом сочетании показаний с условиями каждого данного случая, которое является следствием спокойного обсуждения, внимательного отношения к делу и надлежащего понимания его — и заключается вся суть правильной установки показания и выбора операции, т.е. прочный залог успеха. «Для этого не требуется гения, а только здравый человеческий смысл», как говорит Fritsch, и некоторая сумма специальных знаний, прибавлю я. При этом исключается неустойчивость, «шатание мысли» при выборе оперативного пособия. Тягостное впечатление производит на окружающих и не получит самодовольствия тот, кто, приступая к операции неясно сознает лежащие на нем задачи и недостаточно взвешивает имеющиеся в его руках средства к их выполнению. Поэтому случается, что при первом же затруднении или какой-либо неожиданности оператора начинают обуревать сомнения, он колеблется, начинает припоминать читанное и слышанное и все более и более теряет под собою твердую почву. Не ясное понимание цели, не твердая уверенность в правильности предпринятого пособия руководят теперь действиями врача; они подвержены ежеминутным сомнениям и колебаниям; отличаются поэтому нерешительностью и часто носят случайный характер. Могу, по опыту, сказать, что это производит удручающее и весьма невыгодное для репутации врача впечатление на окружающих, да и сам оперирующий, полагая, не может испытывать чувства самодовольствия и сознания правильно выполненного долга. Находчивость и умение выйти из затруднений, при весьма ничтожных средствах,

заслуживает всякого поощрения и похвалы, не только тогда, когда приходится действовать при такой обстановке и условиях, которые создались не по нашей вине, а по обстоятельствам, от нас не зависившим. В противном случае — это не что иное, как непредусмотрительность (часто непростительная), иногда, пожалуй, чрезмерная самонадеянность и т.п. отрицательные качества. Вот почему, читая описания случаев операций, в которых, при весьма жалких средствах, удавалось счастливо преодолеть серьезные затруднения, я, отдавая должную дань уважения оператору, не могу отрешиться от мысли, что было бы лучше и менее рискованно, если бы оператор заранее предусмотрел возможность затруднений и, не быв застигнут врасплох, обеспечил бы себе успех наверно, вместо того, чтобы ставить его в зависимость от множества случайностей. Если бы в таких случаях дело шло только о личных неудобствах для оператора, о непроизводительной затрате труда, времени и пр., с этим можно было бы мириться, но так как при этом самым серьезным образом затрагиваются интересы больных, вверяющих нам свое здоровье и жизнь, то мы нравственно обязаны позаботиться об их благосостоянии, и уж во всяком случае, не допустить их, по крайней мере, сделаться жертвами нашего легкомыслия» [9]. Он писал, что выполнение даже таких сложных акушерских операций, как эмбриотомия, может быть «делом сравнительно более простым и легким. Нужно только действовать по определенному плану и не отступать от него при первом же, часто только кажущемся, затруднении, помня что беспорядочные действия и торопливость меньше всего подходят под понятие об операции, т.е. правильном, систематическом и обдуманном действии».

«Предсказание при кесарском сечении, — считал Н.Н. Феноменов, — должно было потерять и в настоящее время в значительной степени потеряло свой угрожающий и мрачный характер», однако «эта операция, по самому существу дела, всегда должна считаться серьезной и не исключаяющей (наверное) возможности смертельного исхода, не говоря уже о местных изменениях в брюшных и тазовых органах и их взаимных отношениях. Эти изменения, конечно, суть прямые последствия оперативного вмешательства. Они могут быть весьма разнообразные... и имеют различное значение, а потому, в свою очередь, должны быть применимы в соображение» [9].

...«Я должен, однако, заявить, что не принадлежу к числу тех безусловных противников кесарского сечения при, так называемом относительном показании, несомненно, будут случаи, в которых кесарское сечение можно считать показанным. При установлении относительного по-

казания, я хотел бы, чтобы, как можно, меньше было увлечения, и чтобы показание покоилось на незыблемых, прочных основаниях. Решаясь ради таких показаний, на операцию кесарского сечения, врач, по мнению моему, берет большую ответственность на себя; он исходит из принципа, что кесарское сечение — операция, безопасная для матери. Это значит забегать вперед. Нужно надеяться, что это так и будет, и, быть может, в сравнительно недалеком будущем, но до сих пор этого считать еще нельзя.

При возможности того или другого пособия, окончательное решение, однако, я ставлю всецело в зависимость от желания и согласия самой роженицы. Ей и только ей принадлежит право распорядиться своею судьбою. Предпринять что-либо против воли больной, хотя бы и в ее интересах, полагаю, не позволит себе ни один уважающий свое звание врач. А потому, если роженица, зная о том риске, которому она себя подвергает, категорически заявляет, что желает иметь непременно живого ребенка, я охотно делаю кесарское сечение... Само собою разумеется, что врач, представляющий роженице сущность дела, должен изложить его в надлежащем свете, указав также и на возможность иметь живого ребенка в будущем (при помощи преждевременных родов). Никто не может позволить себе ни сгущать краски при изложении, ни, наоборот, ослабить впечатление в ущерб истине. Это было бы недостойно. Врач должен быть беспристрастен и никакими уговорами или обещаниями не должен склонять роженицу в пользу своего предвзятого мнения». «В настоящее время операция кесарского сечения все еще не дает верной гарантии в сохранении жизни роженицы... Будем надеяться, что в весьма недалеком будущем исходы кесарского сечения для матери совсем потеряют свой угрожающий характер, и Вы вправе будете указать беременной на эту операцию, как на такую, при которой возможно рождение живого плода без того, чтобы жизни ее самой угрожала серьезная опасность.

...Тем не менее, даже и в наш эгоистический век найдутся матери, которые, желая иметь живого ребенка, решатся подвергнуться риску кесарского сечения. В таких случаях я не позволю себе ни охлаждать, ни возбуждать эти благородные порывы, а просто — буду принимать их как факт, с которым необходимо считаться и должен заблаговременно принять все зависящие от меня меры, могущие обеспечить успех операции» [9]. ...Если бы окончательный выбор операции представлен был на Ваше усмотрение, то, чтобы не впасть во внутренний разлад с самим собою, пусть каждый из Вас поставит себя на место заинтересованного лица и спросит свою совесть, как бы поступил он

в отношении себя или своих близких. Вероятно те, кто настойчиво рекомендует кесарское сечение, решились бы на него, если бы дело шло о лице самом близком и дорогом...» [9].

В 1910 году Н.Н. Феноменов с явной тревогой отмечал: «Если прежде эта операция (кесарское сечение) считалась безусловно или почти безусловно смертельной, и случаи с благополучным исходом публиковались, как величайшая редкость, то с тех пор, как введение асептических и антисептических принципов в хирургическую практику развязало руки операторам, на эту операцию начали смотреть далеко не столь серьезно и, по моему мнению, даже злоупотребляют ею, предпринимая ее с легким сердцем и подчас без достаточных оснований».

Высокие требования к показаниям, условиям и технике он предъявлял и при выполнении искусственного аборта, предупреждая о возможных серьезных осложнениях и даже летальных исходах. «Относительно предсказания при операции искусственного выкидыша нужно заметить, — писал он, — что здесь почти все зависит от того, при каких условиях производится операция... Если выкидыш делается кое-как, под покровом тайны, на скорую руку, без надлежащей подготовки, при весьма неподходящей иногда обстановке, — невежественной или торопливой рукой, следовательно, без соблюдения, *resp.*, понимания необходимых предосторожностей, то неудивительно, что могут встречаться случаи с дурным исходом. Случаи повреждения сводов влагалища, самой матки, даже сквозные прободения её в области тела и дна и пр., равно как случаи сильнейшей септицемии, находившейся в несомненной связи с операцией, не раз встречались в судебно-медицинской практике» [9]. Н.Н. Феноменов считал, что операция искусственного выкидыша при нежизнеспособном плоде «показана во всех тех случаях, где здоровью или жизни беременной угрожает серьезная опасность, которая прерыванием беременности может быть устранена. Несмотря на ясность этого требования, оценка показаний в каждом отдельном случае, по необходимости, предоставляется научным убеждениям врача и его совести. Житейский разум, впрочем, совершенно основательно требует, чтобы установка показаний к операции совершалась не единолично, а по обсуждению вопроса *ex consilio*». К показаниям для операции он относил: 1) высшие степени (абсолютные) сужения таза; 2) болезни беременных, находящиеся в тесной связи с беременностью; 3) местные заболевания половой сферы.

В 1899 году по Высочайшему повелению проф. Н.Н. Феноменов занял в Петербурге должность директора Надеждинского родовспомога-

тельного заведения (в настоящее время — роддом № 6 им. проф. В.Ф. Снегирева), которым руководил до 1918 года. В 1899 году, являясь приверженцем женского образования, он принял на себя обязанности заведующего кафедрой акушерства и гинекологии ЖМИ, создав сначала кафедру с пропедевтической, а в 1901 году — с факультетской клиникой [5].

Став директором Санкт-Петербургского Родовспомогательного Заведения, Н.Н. Феноменов энергично занялся его преобразованием: был выстроен операционный павильон, гинекологическое отделение увеличено с 10 до 40 кроватей, открыты два новых родильных покоя и смотровая, устроен рентгенологический кабинет; значительно был увеличен штат врачей и акушерок. «Незаметно, но настойчиво и убедительно вводил он свои приемы. Также твердо старался он проявить себя и дать свое направление ежемесячным научным совещаниям врачей, обладавшим некоторой автономией; это не особенно нравилось, но с этим мы примирились, видя, что его стремления сводятся к улучшению Родовспомогательного Заведения. Самыми интересными и ценными беседами были разговоры наедине или в узком кругу, когда им высказывались в простой и категорической форме взгляды его и убеждения, поражавшие своей широтой, терпимостью и острым, быстро схватывающим умом, который уже вперед понимал, что вы хотите сказать и сразу давал решительный, практический ответ. Эти качества ума проявлялись и при обследовании больных, особенно ярко в запутанных случаях сложных операций, где как бы по наитию он сразу оценивал положение и направлял свой нож по правильному пути. Сосредоточившись, молча, часто сердясь на неловкость ассистентов, выражая это иногда только одним строгим взглядом, иногда отпуская не очень лестные отзывы, доводил он операцию, всегда с честью выходя из трудного положения. Строго логически действовала в это время его голова. Еще яснее обрисовывалась его умственная работа на лекциях и докладах. Мне пришлось слышать немного лекций, читанных им для врачей, приезжающих для усовершенствования; и все они отличались такой простотой, ясностью и логической последовательностью, что казалось, что он развертывал какой-то клубок, раскладывал его перед вами, и вам становилось ясно, что иначе, как он изложил, дело и представляться не могло. Такой же ясностью, простотой и определенностью изложения дышит на вас каждый отдел его «Оперативного акушерства», читаемого и до сих пор запоем и с упоением. Все эти качества ума и души, мягкость в обращении, которая иногда, впрочем, сменялась известной резкостью, созда-

вали вокруг него известное обаяние, которым он пользовался со стороны врачей, студентов, пациентов и всех приходивших с ним в соприкосновение, и многие знают, насколько он был доступен» (Л.А. Кривский).

Будучи избранным председателем Санкт-Петербургского акушерско-гинекологического общества, Н.Н. Феноменов свою речь 21 февраля 1908 года посвятил теме: «О поперечном сечении брюшной стенки по Pfannenstiel'ю» и возникновению послеоперационных грыж у больных, перенесших чревосечение. «Как только хирурги стали уделять достаточно внимания не непосредственным только результатам операций, но поинтересовались состоянием здоровья оперированных и в более или менее отдаленные сроки после операций, — отметил он, — не замедлил возникнуть вопрос о состоянии рубца на месте разреза брюшной стенки и его прочности и устойчивости, и вот с разных сторон появились указания на то, что дело обстоит не совсем ладно. Больные, счастливо перенесшие операцию и освободившиеся от своего основного недуга, нередко не могли признавать себя выздоровевшими, ибо на месте операционной раны принуждены были считаться с грыжами той или иной величины, иногда достигшими до огромных размеров — настоящими эвентерациями».

Разобрав достоинства и недостатки продольного и поперечного разреза, Н.Н. Феноменов пришел к выводу, что разрез по Pfannenstiel'ю более соответствует анатомическому строению кожных покровов живота, при нём возможность и вероятность образования грыжи значительно меньше, ибо рубец отличается большей устойчивостью, а его расположение в области, покрытой волосами и у полных женщин «часто в области естественной складки живота делает этот рубец весьма мало и подчас даже вовсе не заметным». Он указал на несомненное преимущество разреза и перед влагалищным чревосечением: а) по той доступности операционного поля, которую он дает, б) по той лёгкости и тщательности ориентировки, которую он допускает... наконец в) по той возможности успешно справляться с некоторыми неожиданностями, возникающими во время самой операции по поводу сращений, остановки кровотечений, определения природы опухоли и пр.». К невыгодным сторонам разреза он относил его ограниченность при плотных опухолях значительной величины, некоторым увеличением продолжительности операции и большей вероятностью заражения раны. В заключение речи Н.Н. Феноменов сказал: «Думаю, что метод поперечного разреза по Pfannenstiel'ю, построенный на твердых анатомических основаниях, техниче-



ки не трудно выполнимый и давший уже блестящие результаты в целой серии случаев у постели больных, составляет ценное приобретение в практике чревосечений и не может не остановить на себе внимания гинекологов-хирургов. Опыт его применения в широких размерах мне кажется желательным» [10].

Н.Н. Феноменов был в числе членов-учредителей Санкт-Петербургского акушерско-гинекологического общества (1886 год) и избирался его председателем. В 1898 году он стал членом-корреспондентом Военно-медицинской академии, в 1902 году получил звание почетного лейб-акушера. Являлся почетным членом общества врачей Казанского университета, Санкт-Петербургского, Киевского и Московского акушерско-гинекологических обществ. В 1904 году получил звание заслуженного профессора.

Кроме этих знаков уважения и признания его вклада в развитие акушерства и гинекологии, в истории науки Н.Н. Феноменов остался навеки как автор «Оперативного акушерства» — руководства яркого, прогрессивного и полезнейшего! В 1907 году в рецензии на 5-е издание (1906 год) «Оперативного акушерства» М. Порошин писал: «Книга эта заслуженно пользуется широкой популярностью как среди студентов, для которых она является ценным подспорьем при изучении оперативного акушерства, так и врачей. Для многих из них, избравших себе специальностью акушерство, книга эта делается необходимой, как руководство, к которому они обращаются за разрешением возникающих в их деятельности сомнений. В

ней они находят: глубокое знание предмета, все мелочи которого освещаются автором всесторонне на основании, как литературных данных, так и — главным образом — своего богатого многолетнего личного опыта; подробные исторические справки, сопутствующие изложению акушерских операций; строго критическое и вместе с тем беспристрастное отношение к каждому разбираемому вопросу; массу указаний практического характера и прекрасное живое изложение, согретое теплым гуманным чувством к страдающей женщине, интересы которой автор всегда ставит на первый план». (Журнал акушерства и женских бол., Т. XXI, 1907, с. 117). Не утратило своего значения и привлекательности руководство Н.Н. Феноменова и в последующие десятилетия, что отмечал в 1929 году Л.А. Кривский: «Может быть время и наложило на эту книгу свою руку, но живой, образный и вместе с тем простой и ясный язык, строгая последовательность и логичность изложения, свидетельствующие об ясном и широком уме автора, составляют отличительную черту этого руководства, которое читается легко, как роман. Несмотря на много лет, прошедших с последнего издания, книга до сих пор сохранила свой интерес».

Николай Николаевич Феноменов скончался 30 ноября 1918 года.

Литература

1. Владимирова В.В., Столытинский В.А. Николай Николаевич Феноменов // Ж. акуш. жен. болезн. — 1903. — Т. XVII, Кн. 1. — С. 5–31.
2. Горизонтов Н.И., Малиновский М.С., Тимофеев А.И. Казанская акушерско-гинекологическая клиника в ее прошлом и настоящем // Сб. работ, посвященный 25-летию юбилею проф. В.С. Груздева. Петроград, 1917–1923 гг. — С. 9–64.
3. Козлов Л.А., Садыков Б.Г., Фаткуллин И.Ф. Исторические корни Казанской научной школы акушеров-гинекологов (историческая справка) // Ж. акуш. жен. болезн. — 1998. — Т., Вып. 3–4. — С. 113–114.
4. Кривский Л.А. Памяти проф. Н.Н. Феноменова // Ж. акуш. жен. болезн. — 1929. — Т. XL, Кн. 1. — С. 1–3.
5. 50 лет I Ленинградского медицинского института им. акад. И.П. Павлова. Л.: Медгиз, 1947. — С. 307–325.
6. Столытинский В.А. / Сб-к по акушерству и гинекологии. Изд-во НКЗ, 1920, Вып.1. — С.129.
7. Столытинский В.А. Николай Николаевич Феноменов // Ж. акуш. жен. болезн. — 1923. — Т. XXXIV, Кн. 2. — С. 85–89.
8. Феноменов Н.Н. Мартын Исаевич Горвиц / К. Шредер. Учебник акушерства. 4-е изд., СПб., 1888. — С. 33–36.
9. Феноменов Н.Н. Оперативное акушерство. Казань, 1892; Изд. 4-е, доп. СПб., 1902. — 491 с.
10. Феноменов Н.Н. О поперечном сечении брюшной стенки по Pfannenstiel'ю // Ж. акуш. и жен. болезн. — 1908. — Т. XXII, № 4. — С. 517–527.

PROFESSOR PHENOMENOV N.N. (BY 150TH ANNIVERSARY)

Tsvelev Y.V.

■ **Summary:** The article dedicated by 150th anniversary of Nikolay Phenomenov has opened the contribution of this famous Russian obstetrician and gynecologists in development of operative obstetrics, using of aseptics methods in gynecology, founding of Kazan scientific obsteric-gynecological school, managing of Nadezdinskiy Maternity House in Saint-Petersburg

■ **Key words:** Phenomenov N.N.; operative obstetrics; aepsis; Gorvits M.I.



Информация о Международном научном конгрессе «Оперативная гинекология – новые технологии», посвященном 150-летию профессора Д.О. Отта



Фото 1. Научный комитет конгресса «Оперативная гинекология — новые технологии»



Фото 2. Почетный член Общества акушеров-гинекологов Санкт-Петербурга и Северо-Западного региона России профессор Маргарита Александровна Репина



Фото 3. Почетный член Общества акушеров-гинекологов Санкт-Петербурга и Северо-Западного региона России профессор Геннадий Александрович Савицкий

22–24 ноября 2005 года в Санкт-Петербурге в НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН проходил Международный научный конгресс «Оперативная гинекология — новые технологии» посвященный 150-летию профессора Д.О. Отта.

Конгресс проходил в чрезвычайно праздничной обстановке, перед торжественным открытием звучала классическая музыка и оперные арии в исполнении солистов Санкт-Петербургского Мариинского театра. Форум был открыт торжественным заседанием ученого совета НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН. Во время торжественного заседания были вручены дипломы почетных докторов института академику РАМН профессору Кулакову В.И. и академику РАМН, профессору Савельевой Г.М., а также дипломы почетных членов Общества акушеров-гинекологов Санкт-Петербурга и Северо-Западного региона России профессору Репиной М.А. и профессору Савицкому Г.А. Приглашенным российским и иностранным экспертам — академику РАМН профессору Адамян Л.В., профессору Стефано Бетокки, профессору Георгу Кекштайну, профессору Александру Клетцелу, профессору Марио Мальцони, доктору Ревазу Бочоришвили, доктору Бернду Холтхаусу, доктору Александру Цывьяну, профессору Александру Попову и другим — были вручены памятные сувениры и ценные подарки (фото 1–3).

Важным является то, что столь представительный медицинский форум проходил в великолепном дворце — Институте акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта, здание которого было воздвигнуто усилиями Д.О. Отта в 1904 году. Два столетия назад институт стал первым в мире научным учреждением акушерско-гинекологического профиля, в нем была создана авторитетная акушерско-гинекологическая школа, школа Дмитрия Оскаровича Отта.

В первый день работы конгресса с пленарными докладами выступили:

- директор НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН, президент Общества акушеров-гинекологов Санкт-Петербурга и Северо-Западного региона России, главный акушер-гинеколог Северо-Западного федерального округа РФ, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии Санкт-Петербургского государственного университета им. акад. И.П. Павлова, академик РАМН, з. д. н. профессор Айламазян Э.К. — «Д.О. Отт — основоположник лапароскопии», был продемонстрирован фильм к 150-летию Д.О. Отта (фото 4);

- директор Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, главный



Фото 4. Президент конгресса академик РАМН Эдуард Карпович Айламазян



Фото 5. Вице-президент конгресса академик РАМН Владимир Иванович Кулаков



Фото 6. Академик РАМН Галина Михайловна Савельева



Фото 7. Академик РАМН Лейла Владимировна Адамян

акушер-гинеколог МЗ и СР РФ, президент Российской ассоциации акушеров-гинекологов, президент Российской ассоциации гинекологов-эндоскопистов, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии ФППО Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, академик РАМН, з. д. н. профессор Кулаков В.И. — «Хирургическая коррекция врожденных пороков плода и новорожденного» (фото 5);

- заведующая кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического факультета РГМУ, руководитель Московского центра планирования семьи и репродукции, академик РАМН, профессор Савельева Г.М. — «Современная лапароскопическая хирургия. Дискуссионные вопросы» (фото 6);

- руководитель отделения оперативной гинекологии Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, заведующая кафедрой репродуктивной медицины и хирургии ФПДО МГМСУ, президент Российской ассоциации эн-

дометриоза, вице-президент Российской ассоциации гинекологов-эндоскопистов, академик РАМН, профессор Адамян Л.В. — «Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний» (фото 7).

После пленарного заседания члены ученого совета Института и почетные гости посетили Новодевичье кладбище и возложили ветвь памяти на могилу Д.О. Отта (фото 8).

В ходе первого секционного заседания на тему: «Современная лапароскопическая хирургия маточных труб. Применение новых технологий в лечении бесплодия» участникам конгресса демонстрировались из операционной лапароскопические операции при трубно-перитонеальном бесплодии, фертилоскопия. Операции выполнялись руководителем тренинг-центра кафедры репродуктивной медицины Университета Clermont-Ferrand, доктором Ревазом Бочоришвили (Франция) совместно с сотрудниками отделения оперативной гинекологии НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН (фото 9).



Фото 8. Делегаты конгресса у могилы Д.О. Отта



Фото 9. Профессор Реваз Бочоришвили (Clermont-Ferrand, France), справа



Фото 10. Профессор Георг Кекштайн (Villach, Austria)



Фото 11. Профессор Марио Мальцони (Avellino, Italy), справа, и профессор Олег Владимирович Азиев (Москва), слева



Фото 12. Профессор Стефано Бетокки (Bari, Italy)

В первый день работы конгресса также прошли секционные заседания: «Современные аспекты диагностики и лечения эндометриоза» и «Лапароскопические технологии в диагностике и лечении опухолевидных образований и опухолей яичников». Во время секционных заседаний демонстрировались лапароскопические операции при наружном генитальном эндометриозе и гистероскопия при аденомиозе. Операции выполнял профессор кафедры акушерства и гинекологии Университета Villach Георг Кекштайн (Австрия).

Также 22 ноября состоялся сателлитный симпозиум «Европейские подходы к диагностике и антибактериальной терапии репродуктивно значимых инфекций» под председательством директора Центра ВОЗ по инфекциям,

передаваемым половым путем Университета Upsala, профессора Мариуса Домейка (Швеция).

Следует подчеркнуть, что в рамках работы конгресса состоялась презентация монографии Д.О. Отта «Оперативная гинекология», переизданной в 2005 году усилиями Российского общества

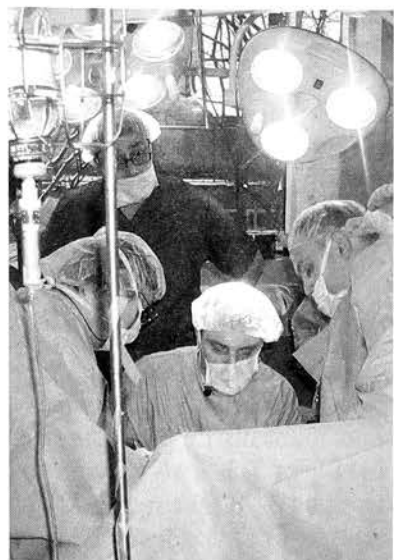


Фото 13. Профессор Александр Анатольевич Попов (Москва)

акушеров-гинекологов и Общества акушеров-гинекологов Санкт-Петербурга и Северо-Западного региона.

На второй день конгресса были продолжены секционные заседания: «Новые технологии в лечении доброкачественных опухолей матки», «Возможности новых хирургических технологий в диагностике и лечении злокачественных заболеваний матки и шейки матки», «Новые технологии в диагностике и лечении внутриматочной патологии». Во время секционных заседаний демонстрировались современные эндоскопические операции — тотальная лапароскопическая гистерэктомия (профессор О.В. Азиев, Москва), расширенная лапароскопическая гистерэктомия (профессор Марио Мальцони, Casa di Cura Privata Malzoni Avellino, Италия) (фото 11), офисная гистерорезектоскопия при гиперплазии эндометрия и офисная гистерорезектоскопия при субмукозной миоме матки (профессор Стефано Бетокки, Obstetrics and Gynecology University of Bari, Италия) (фото 12), абляция эндометрия и биполярная абляция эндометрия (профессор Л.М. Каппушева, Москва).

В последний день, 24 ноября, прошли секционные заседания на тему: «Современные технологии диагностики и лечения пролапса гениталий и стрессового недержания мочи» и «Диагностика и лечение осложнений эндоскопических операций в гинекологии». Были продемонстрированы операции — лапароскопическая гистерэктомия в сочетании с MESH-сакровагинопиксией и операцией Berch (Реваз Бочоришвили, Франция), вагинальная гистерэктомия по методу Мейо с коррекцией цистоцеле проленовой сеткой GyneMesh Soft® (профессор А.А. Попов, Москва) (фото 13), опе-



Фото 14. Д. м. н. Виталий Федорович Беженарь (Санкт-Петербург)

рация TVT-O® (д.м.н. В.Ф. Беженарь, Санкт-Петербург) (фото 14).

Все дни работы конгресса отличались яркими докладами, живыми обсуждениями и плодотворными дискуссиями, глубоким обменом мнениями. Конгресс объединил всех гинекологов Северо-Западного региона Рос-

сии. В нем приняли участие наиболее крупные отечественные и европейские специалисты в области оперативной гинекологии, урологии, онкологии и хирургии. Форум такого уровня состоялся в Санкт-Петербурге лишь в 1910 году в стенах этого же великолепного дворца, и руководил его работой сам Д.О. Отт.

Впервые в Санкт-Петербурге ведущими европейскими специалистами в области тазовой хирургии совместно с сотрудниками отделения оперативной гинекологии НИИ акушерства и ги-

некологии им. Д.О. Отта РАМН были выполнены новые реконструктивно-пластические операции с применением современных синтетических материалов при пролапсе гениталий и недержании мочи — операция TVM-total® (профессор А.А. Попов, Москва, д.м.н. В.Ф. Беженарь), коррекция цистоцеле с помощью двойной трансобтураторной петли Seratom® и коррекция ректоэнтероцеле с помощью Sacropexy infracoccygeale с IVS® posterior (профессор Александр Клетсел, Clinic for Gynecology and Obstetrics, Osnabrück, Германия).

Пройдут годы, будут применяться еще более современные материалы, технологии, подходы к диагностике и лечению гинекологических заболеваний, но те основы оперативной гинекологии, которые заложил Д.О. Отт, останутся вечным фундаментом гинекологической науки и практики.

В ходе работы конгресса от его участников и делегатов прозвучали многочисленные пожелания к оргкомитету о необходимости регулярного проведения форумов такого уровня в Санкт-Петербурге.

Всю подробную информацию о конгрессе вы можете найти в специальном выпуске «Журнала акушерства и женских болезней» и на сайте www.ott.ru.

*Секретарь Общества акушеров-гинекологов Санкт-Петербурга и Северо-Западного региона
к. м. н. Симчера И.А.*



СИСТЕМАТИЗИРОВАННЫЙ ПОРЯДКОВЫЙ УКАЗАТЕЛЬ СТАТЕЙ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В ЖУРНАЛЕ «ЖУРНАЛЪ АКУШЕРСТВА И ЖЕНСКИХЪ БОЛѢЗНЕЙ®» (том LIV, 2005 год)

I. Актуальные проблемы здравоохранения

1. *Айламазян Э.К.* Кесарево сечение: общие проблемы и региональные особенности. Вып. 4. Стр. 3–10.

2. *Айламазян Э.К., Лапина Е.А., Кветной И.М.* Иммуногистохимические критерии оценки функциональной зрелости плаценты. Вып. 2. Стр. 3–8.

3. *Зайнулина М.С.* Маркеры дисфункции эндотелия и тромбофилии в диагностике преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты. Вып. 2. Стр. 9–16.

4. *Костючек Д.Ф., Горделадзе А.С., Клюковкина А.С.* Вопросы патогенеза элонгации шейки матки (клинико-морфологическое и иммуногистохимическое исследование). Вып. 3. Стр. 5–11.

II. Дискуссии

5. *Айламазян Э.К., Цвелёв Ю.В.* Права пациента, медицинская этика и юридическая ответственность акушеров-гинекологов (итоги дискуссии). Вып. 4. Стр. 93–99.

6. *Зеленина И.Е., Абашин В.Г.* Искусственная инсеминация: этические и правовые проблемы. Вып. 1. Стр. 132–137.

7. *Пономаренко Г.Н.* Доказательная физиотерапия в гинекологии. Вып. 3. Стр. 99–107.

8. *Радзинский В.Е., Костин И.Н.* Акушерская агрессия как причина снижения качества родовспоможения. Вып. 2. Стр. 95–98.

III. Из истории медицины

9. *Айламазян Э.К., Цвелев Ю.В., Беженарь В.Ф., Яковенко Т.Г.* Дмитрий Оскарович Отт и его вклад в акушерство и гинекологию (к 150-летию со дня рождения). Вып. 1. Стр. 138–148.

10. *Цвелев Ю.В.* Профессор Александр Петрович Губарев (к 150-летию со дня рождения). Вып. 3. Стр. 108–112.

11. *Цвелев Ю.В.* Профессор Николай Никола-

евич Феноменов (к 150-летию со дня рождения). Вып. 4. Стр. 100–106.

12. *Яковенко Т.Г.* Сеть родовспомогательных учреждений в Петрограде к 1917 году. Вып. 2. Стр. 99–103.

IV. Казуистика

13. *Корсак В.С., Щербина Л.А., Шелаева Е.В.* Полный разрыв матки во время беременности после лапароскопической миомэктомии (описание случая). Вып. 2. Стр. 108–112.

14. *Мовчан К.Н., Чичков О.В., Левков А.Л., Невляев Т.Я., Зиновьев Е.В., Сергеева И.В., Кузьмичев В.С., Панков В.М., Семенова И.Г., Паришин Е.В.* Опыт лечения тяжелой термической травмы у беременной с благоприятным исходом для матери и ребенка. Вып. 1. Стр. 149–150.

15. *Новиков Б.Н., Вахарловский В.Г., Соколов К.А., Смолина М.С.* Беременность и роды у больной спинальной мышечной атрофией. Вып. 2. Стр. 104–107.

V. Клинические лекции

16. *Вахарловский В.Г., Корюков А.А., Беляк Н.В., Шихмагомедов А.А.* Синдром амниотических перетяжек: этиология, клиника, диагностика. Вып. 2. Стр. 79–82.

17. *Гуменюк Е.Г.* Современные подходы к профилактике и лечению инфекций мочевыводящих путей во время беременности. Вып. 4. Стр. 81–87.

18. *Златина Е.А., Потин В.В., Соболева Е.Л., Тарасова М.А.* Принципы лечения синдрома поликистозных яичников. Вып. 2. Стр. 73–78.

19. *Репина М.А.* Сепсис: размышления в связи с материнской смертностью. Вып. 3. Стр. 74–82.

VI. Научная жизнь

20. Протокол № 1 общего собрания Общества акушеров-гинекологов Санкт-Петербурга и Северо-Западного региона. Вып. 2. Стр. 113–114.

21. Протокол № 2 заседания правления Общества акушеров-гинекологов Санкт-Петербурга и Северо-Западного региона. Вып. 2. Стр. 115.

22. *Симчера И.А.* Информация о Международном научном конгрессе «Оперативная гинекология — новые технологии», посвященном 150-летию профессора Д.О. Отта. Вып. 4. Стр. 107–110.

23. *Симчера И.А.* О заседании общества. Вып. 3. Стр. 113.

24. Тематический план научных заседаний Общества акушеров-гинекологов Санкт-Петербурга и Северо-Западного региона РФ на 2006 год. Вып. 3. Стр. 113.

25. *Цвелев Ю.В., Симчера И.А.* Протоколы заседаний Общества акушеров-гинекологов Санкт-Петербурга и Ленинградской области. Вып. 1. Стр. 151–153.

VII. Некролог

26. Профессор Евгения Владимировна Омелянюк: 03.09.1941–01.01.2005. Вып. 2. Стр. 122–123.

VIII. Обзоры

27. *Бондаренко М.В.* Отдаленные результаты медикаментозного, хирургического и лучевого лечения пролактинсекретирующих аденом гипофиза. Вып. 2. Стр. 90–94.

28. *Коришунов М.Ю., Учваткин Г.В., Сазыкина Е.И.* Профилактика и лечение осложнений антистрессовых операций. Вып. 3. Стр. 83–90.

29. *Красносельских Т.В., Соколовский Е.В.* Врожденный сифилис: старая проблема на фоне новой эпидемиологической ситуации. Вып. 4. Стр. 88–92.

30. *Цвелев Ю.В., Абашин В.Г., Беженарь В.Ф.* Медико-социальные проблемы военной службы женщин. Вып. 1. Стр. 122–131.

31. *Цвелев Ю.В., Беженарь, Повзун С.А., Фридман Д.Б.* Клиническая диагностика аденомиоза. Вып. 3. Стр. 91–98.

32. *Шипицына Е.В., Будилова О.В., Савичева А.М.* Метод амплификации нуклеиновых кислот NASBA (Nucleic Acid Sequence-Based Amplification) и возможности его применения в акушерско-гинекологической практике. Вып. 2. Стр. 83–89.

IX. Окружающая среда и репродуктивное здоровье женщин

33. *Айламазян Э.К.* Вступление. Вып. 1. Стр. 5–6.

34. *Айламазян Э.К.* Основные проблемы и прикладное значение экологической репродуктологии. Вып. 1. Стр. 7–13.

35. *Андреева М.В.* Экологические аспекты ре-

родуктивного здоровья женщин Волгоградского региона. Вып. 1. Стр. 78–86.

36. *Арутюнян А.В., Керкешко Г.О., Степанов М.Г., Корневский А.В., Айламазян Э.К.* Экспериментальное изучение механизмов нарушений гипоталамической регуляции репродуктивной функции. Вып. 1. Стр. 57–63.

37. *Баранов А.Н., Лебедева Т.Б.* Медико-экологические аспекты физического и полового развития девочек и девушек. Вып. 1. Стр. 52–56.

38. *Баранов В.С.* Экологическая генетика, репродуктивное здоровье и предиктивная медицина. Вып. 1. Стр. 14–19.

39. *Колесникова Л.И., Сутурина Л.В., Гальченко Е.В., Петрова В.А., Долгих М.И., Лабызина А.В., Гребенкина Л.А.* Некоторые показатели антиоксидантной системы у женщин с дисгормональной мастопатией в динамике менструального цикла. Вып. 1. Стр. 74–77.

40. *Кошелева Н.Г., Гаврилова Е.Г.* Профилактика неблагоприятных экологических воздействий у беременных женщин. Вып. 1. Стр. 35–41.

41. *Медик В.А., Тимофеева Н.Б.* Экологические аспекты репродуктивного здоровья женщин на региональном уровне. Вып. 1. Стр. 87–92.

42. *Мещакова Н.М., Рукавишников В.С., Кулинич С.И.* Формирование нарушений репродуктивного здоровья у женщин-работниц, занятых в производстве сульфатной целюлозы. Вып. 1. Стр. 64–69.

43. *Потин В.В., Логинов А.Б., Ткаченко Н.Н.* Диффузный нетоксический зуб и беременность. Вып. 1. Стр. 29–34.

44. Резолюция Пленума проблемной комиссии «Экология и репродуктивное здоровье женщин» Научного совета по акушерству и гинекологии РАМН «Научно-практические аспекты и перспективы развития экологической репродуктологии» от 21–24 сентября 2004 года. Вып. 1. Стр. 93–95.

45. *Рукавишников В.С., Колычева И.В.* Репродуктивное здоровье женщин, работающих на золотоизвлекательных фабриках в условиях хронической интоксикации цианистыми соединениями. Вып. 1. Стр. 70–73.

46. *Сельков С.А., Ярмолинская М.И., Павлов О.В., Соколов Д.И., Григорьева В.В., Крамарева Н.Л., Солодовникова Н.Г., Ницури Д.А.* Системный и локальный уровни регуляции иммунопатогенетических процессов у пациенток с наружным генитальным эндометриозом. Вып. 1. Стр. 20–28.

47. *Сивочалова О.В.* Риск нарушений репродуктивного здоровья женщин при воздействии вредных факторов. Вып. 1. Стр. 42–51.

Х. Оригинальные исследования

48. *Абрамченко В.В., Убайдатова Б.А., Корхов В.В., Петросян М.А.* Влияние транквилизаторов (грандаксин, феназепам, реланиум) на сократительную активность матки беременных животных. Вып. 3. Стр. 70–73.

49. *Бапаева Г.Б.* Биохимические маркеры преждевременных родов. Вып. 3. Стр. 38–41.

50. *Бескровный С.В., Байбуз Д.В.* Динамика уровня пролактина в крови женщин на протяжении менструального цикла. Вып. 3. Стр. 42–44.

51. *Гросс Е.В., Назарова А.О., Никаноров В.Н., Моторная Г.В., Димитриенко Т.А.* Опыт применения семантического дифференциала для исследования внутренних психологических конфликтов при невынашивании беременности. Вып. 2. Стр. 36–39.

52. *Гринвальд Д.В., Кирсанов А.А., Касумова А.Р., Бондаренко М.В.* Негативный опыт использования синтетического аналога соматостатина в терапии синдрома гиперстимуляции яичников. Вып. 2. Стр. 40–43.

53. *Дайе М.М., Рыжков В.К., Ниаури Д.А., Сергеева И.В.* Оценка роли эмболизация маточных артерий в функциональной хирургии больных с миомой матки. Вып. 3. Стр. 45–49.

54. *Зазерская И.Е., Асеев М.В., Кузнецова Л.В., Москаленко М.В., Иващенко Т.Э., Баранов В.С.* Влияние аллельных вариантов гена VDR3 на скорость потери минеральной плотности костной ткани у женщин в ранней постменопаузе. Вып. 2. Стр. 23–30.

55. *Зазерская И.Е., Дячук А.В., Ниаури Д.А., Яковлев В.Г., Александрова Л.А.* Сравнительная оценка качества жизни у женщин в раннем постменопаузальном периоде в зависимости от уровня минеральной плотности костной ткани после наступления менопаузы естественным путем и в результате овариоэктомии. Вып. 4. Стр. 35–48.

56. *Зазерская И.Е., Кузнецова Л.В., Дячук А.В., Яковлев В.Г., Иванова Р.Д., Ниаури Д.А., Винокуров В.Л., Джумаева Л.М.* Особенности костного обмена у женщин репродуктивного возраста после билатеральной овариоэктомии. Вып. 3. Стр. 28–37.

57. *Зазерская И.Е., Чурсина Р.К., Гавриш Н.А.* Оценка минеральной плотности костной ткани и факторов риска развития остеопороза у женщин в пременопаузе, проживающих в Санкт-Петербурге. Вып. 1. Стр. 102–112.

58. *Ищенко А.И., Александров Л.С., Шулуток А.М., Ведерникова Н.В., Жолобова М.Н., Шишков А.М., Ранев И.Б.* Симультантные операции в гинекологии: оценка эффективности. Вып. 4. Стр. 11–16.

59. *Кобицкая Е.Л., Татарова Н.А., Михайлов В.М.,*

Розанов Ю.М. Особенности соотношения процессов пролиферации и гибели клеток эндометрия при имплантации плодного яйца на передней и задней стенках матки. Вып. 4. Стр. 69–73.

60. *Козловская А.В., Бойко Е.Р., Удлан Ю.Й.* Анализ исходов родов в Республике Коми с использованием многолетней базы данных. Вып. 4. Стр. 74–80.

61. *Королева Л.И., Евсюкова И.И., Савичева А.М., Аникин В.Б., Сельков С.А.* Особенности функционального состояния системы интерферона у матерей и их доношенных новорожденных детей с внутриутробной вирусной инфекцией. Вып. 4. Стр. 54–57.

62. *Корсаков В.С., Забелкина О.И., Исакова Э.В., Попов Э.Н.* Диагностика патологии полости матки у больных, страдающих трубно-перитонеальной формой бесплодия. Вып. 3. Стр. 50–53.

63. *Кошелева Н.Г., Зубжицкая Л.Б.* Исходы беременности, иммунноморфологическое состояние плаценты после остро респираторно-вирусной инфекции, перенесенной беременной, профилактика, лечение. Вып. 3. Стр. 12–18.

64. *Линькова О.В., Хубулаева Г.Г., Новиков Б.Н.* Инфекционный эндокардит как результат акушерско-гинекологического сепсиса. Вып. 1. Стр. 118–121.

65. *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. Вып. 3. Стр. 54–59.

66. *Патсаев Т.А.* Содержание сосудисто-эндотелиального фактора роста в динамике беременности, осложненной преэклампсией. Вып. 3. Стр. 67–69.

67. *Рицук С.В., Бойцов А.Г., Костючек Д.Ф., Гаврилова М.В.* Связь между некоторыми возбудителями сексуально-трансмиссивных заболеваний и бактериальным вагинозом. Вып. 4. Стр. 49–53.

68. *Савицкий А.Г.* Критическая оценка информативности многоканальной наружной гистерографии и микробалонного метода исследования внутриматочного давления. Вып. 3. Стр. 60–66.

69. *Савицкий А.Г.* О возможности уточнения степени готовности шейки матки к родам с помощью комплексной сонографической биометрии. Вып. 4. Стр. 58–64.

70. *Савицкий А.Г.* Структура аномалий родовой деятельности в современном акушерстве: клинико-статистические аспекты. Вып. 2. Стр. 17–22.

71. *Савицкий А.Г., Абрамченко В.В., Савицкий Г.А.* Роль нижнего сегмента в родовом процессе. Вып. 3. Стр. 19–27.

72. *Семенюк А.А., Поспелов И.В.* Расстройства мочеиспускания у больных эндометриозом. Вып. 1. Стр. 113–117.

73. Суворов А.Н., Савичева А.М., Глушанова А.В., Оганян К.А., Грабовская К.Б., Алайцева О.В., Зацюрская С.Л., Ферретти Д., Аржанова О.Н. Анализ клинических штаммов стрептококков группы В на наличие генов потенциальных адгезинов, локализованных на «островах патогенности». Вып. 2. Стр. 50–55.

74. Тайгурова А.М. Комплексный анализ эффективности и переносимости современных препаратов железа для лечения анемии беременных. Вып. 4. Стр. 26–30.

75. Тапильская Н.И., Гайдуков С.Н. Клиническая эффективность применения препарата мифепристон у больных миомой матки. Вып. 4. Стр. 65–68.

76. Уральскова М.В., Сафронова М.М., Шарова Л.Е. Варикозное расширение вен матки: клиника и диагностика. Вып. 2. Стр. 56–60.

77. Флоренсов В.В., Протопопова Н.В., Колесникова Л.И. Состояние перекисного окисления липидов и антиокислительной системы у беременных с неосложненным течением беременности и плацентарной недостаточностью. Вып. 2. Стр. 44–49.

78. Фридман Д.Б., Беженарь В.Ф., Повзун С.А., Левитина Е.И. Анализ эффективности способов получения биоптатов для гистологической верификации аденомиоза. Вып. 4. Стр. 22–25.

79. Четур С.В., Ниаури Д.А., Попов Э.Н., Харитонов К.П., Кузнецова И.В. Участие свободнорадикальных процессов в возможных механизмах развития сочетанных гиперпластических процессов органов репродуктивной системы женщин. Вып. 2. Стр. 31–35.

80. Шаповалова К.А., Тарасова М.А. Сравнение эффективности двух- и трехфазного режима заместительной гормональной терапии при климактерическом синдроме в перименопаузе. Вып. 2. Стр. 61–66.

81. Шипицына Е.В., Воробьева Н.Е., Савичева А.М., Соколовский Е.В., Гуцин А.Е., Рыжих П.Г., Шипулин Г.А. Применение метода Nucleic Acid Sequence-Based Amplification в реальном вре-

мени (NASBA-Real-Time) для диагностики урогенитальной хламидийной инфекции. Вып. 4. Стр. 17–21.

82. Ярмолинская М.И., Тарасова М.А. Гормональная заместительная терапия у женщин с постовариозэктомическим синдромом и абляцией эндометрия. Вып. 4. Стр. 31–34.

83. Chetrite G.S., Thole H.H., Philippe J.-C., Pasqualini J.R. Дидрогестерон (дюфастон) и его 20-дигидро-метаболит как селективные модуляторы эстрогенных энзимов в клетках рака и молочной железы у человека. Влияние на активность сульфатазы и 17 β -гидростероид-дегидрогеназы. Вып. 2. Стр. 67–72.

84. Kalinka J., Szekeres-Bartho J. Влияние дидрогестерона на гормональный профиль и концентрацию прогестерон-индуцированного блокирующего фактора у беременных с угрожающим абортom. Вып. 1. Стр. 96–102.

XI. Рецензии

85. Гайдуков С.Н. Гинекология: Учебник / Под ред. Г.М. Савельевой, В.Г. Бреусенко. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2004. — 480 с. Вып. 2. Стр. 119–121.

86. Кветной И.М., Колобов А.В. Экстраэмбриональные и околоплодные структуры при нормальной и осложненной беременности / ред. В.Е. Радзинский, А.П. Милованов. — М.: Медицинское информационное агенство, 2004. — 393 с. Вып. 3. Стр. 114–116.

87. Радзинский В.Е. Очень нужная книга. Гинекология от пубертата до постменопаузы: Практическое руководство для врачей / Под ред. Э.К. Айламазяна. — МЕДпресс-Информ, 2004. — 448 с. Вып. 1. Стр. 155–157.

XII. Юбилей

88. Профессор Нонна Георгиевна Кошелева. Вып. 3. Стр. 3–4.

89. Профессор Эдуард Карпович Айламазян. Вып. 1. Стр. 1–2.

**АЛФАВИТНЫЙ ИМЕННОЙ УКАЗАТЕЛЬ
(том LIV, 2005 год)
(ссылки даны на систематизированный
порядковый указатель)**

- Абашин В.Г. 6, 30
Абрамченко В.В. 48, 71
Айламазян Э.К. 1, 2, 5, 9, 33, 34, 36
Алайцева О.В. 73
Александров Л.С. 58
Александрова Л.А. 55
Андреева М.В. 35
Аникин В.Б. 61
Аржанова О.Н. 73
Арутюнян А.В. 36
Асеев М.В. 54
- Байбуз Д.В.** 50
Бапаева Г.Б. 49
Баранов А.Н. 37
Баранов В.С. 38, 54
Беженарь В.Ф. 9, 30, 31, 78
Беляк Н.В. 16
Бескровный С.В. 50
Бойко Е.Р. 60
Бойцов А.Г. 67
Бондаренко М.В. 27, 52
Будиловская О.В. 32
Вахарловский В.Г. 15, 16
Ведерникова Н.В. 58
Винокуров В.Л. 56
Воробьева Н.Е. 81
- Гаврилова Е.Г.** 40
Гаврилова М.В. 67
Гавриш Н.А. 57
Гайдуков С.Н. 75, 85
Гальченко Е.В. 39
Горделадзе А.С. 4
Глушанова А.В. 73
Грабовская К.Б. 73
Гребенкина Л.А. 39
Григорьева В.В. 46
Гринвальд Д.В. 52
Гросс Е.В. 51
Гуменюк Е.Г. 17
Гущин А.Е. 81
- Дайе М.М.** 53
Джумаева Л.М. 56
Димитриенко Т.А. 51
Долгих М.И. 39
Дячук А.В. 55, 56
- Евсюкова И.И.** 61
- Жолобова М.Н.** 58
- Забелкина О.И. 62
Зазерская И.Е. 54, 55, 56, 57
Зайнулина М.С. 3
Защиорская С.Л. 73
Зеленина И.Е. 6
Зиновьев Е.В. 14
Златина Е.А. 18
Зубжицкая Л.Б. 63
- Иванова Р.Д.** 56
Иващенко Т.Э. 54
Исакова Э.В. 62
Ищенко А.И. 58
- Касумова А.Р.** 52
Кветной И.М. 2, 86
Керкешко Г.О. 36
Кирсанов А.А. 52
Клюковкина А.С. 4
Кобицкая Е.Л. 59
Козловская А.В. 60
Колесникова Л.И. 39, 77
Колобов А.В. 86
Колычева И.В. 45
Кореневский А.В. 36
Королева Л.И. 61
Корсак В.С. 13, 62
Корхов В.В. 48
Коршунов М.Ю. 28
Корюков А.А. 16
Костин И.Н. 8
Костючек Д.Ф. 4, 67
Кошелева Н.Г. 40, 63
Крамарева Н.Л. 46
Красносельских Т.В. 29
Кузнецова И.В. 79
Кузнецова Л.В. 54, 56
Кузьмичев В.С. 14
Кулагина Н.В. 65
Кулинич С.И. 42
- Лабыгина А.В.** 39
Лапина Е.А. 2
Лебедева Т.Б. 37
Левитина Е.И. 78
Левков А.Л. 14
Линькова О.В. 64
Логинов А.Б. 43
- Медик В.А.** 41
Мещакова Н.М. 42
Михайлов В.М. 59
Мовчан К.Н. 14
Морозова Е.Б. 65
- Москаленко М.В. 54
Моторная Г.В. 51
- Назарова А.О.** 51
Невляев Т.Я. 14
Ниаури Д.А. 46, 53, 55, 56, 79
Никаноров В.Н. 51
Новиков Б.Н. 15
- Оганян К.А.** 73
- Павлов О.В.** 46
Панков В.М. 14
Паршин Е.В. 14
Патсаев Т.А. 66
Петрова В.А. 39
Петросян М.А. 48
Повзун С.А. 31, 78
Пономаренко Г.Н. 7
Попов Э.Н. 62, 79
Поспелов И.В. 71
Потин В.В. 18, 43
Протопопова Н.В. 77
- Радзинский В.Е.** 8, 87
Ранев И.Б. 58
Репина М.А. 19
Ришук С.В. 67
Розанов Ю.М. 59
Рукавишников В.С. 42, 45
Рыжих П.Г. 81
Рыжков В.К. 53
- Савицкий А.Г.** 68, 69, 70, 71
Савицкий Г.А. 71
Савичева А.М. 32, 61, 73, 81
Сазыкина Е.И. 28
Сафронова М.М. 76
Сельков С.А. 46, 61
Семенова И.Г. 14
Семенюк А.А. 72
Сергеева И.В. 14, 53
Сивочалова О.В. 47
Симчера И.А. 22, 23, 25
Смолина М.С. 15
Соболева Е.Л. 18
Соколов Д.И. 46
Соколов К.А. 15
Соколовский Е.В. 29, 81
Солодовникова Н.Г. 46
Степанов М.Г. 36
Суворов А.Н. 73
Сутурина Л.В. 39
- Тайпурова А.М.** 74
Тапильская Н.И. 75
Тарасова М.А. 18, 80, 82
Татарова Н.А. 59
Тимофеева Н.Б. 41
Ткаченко Н.Н. 43
Тотолян А.А. 65
- Убайдатова Б.А.** 48
Удлан Ю.Й. 60
Уральскова М.В. 76
Учваткин Г.В. 28
- Ферретти Д.** 73
Флоренсов В.В. 77
Фридман Д.Б. 31, 78
- Харитонов К.П.** 79
Хубулаева Г.Г. 64
- Цвелёв Ю.В.** 5, 9, 10, 11, 25, 30, 31
- Чепур С.В.** 79
Чичков О.В. 14
Чурсина Р.К. 57
Чухловин А.Б. 65
- Шаповалова К.А.** 80
Шарова Л.Е. 76
Шелаева Е.В. 13
Шипицына Е.В. 32, 81
Шипулин Г.А. 81
Шихмагомедов А.А. 16
Шишков А.М. 58
Шулутко А.М. 58
- Щербина Л.А.** 13
- Яковенко Т.Г.** 9, 12
Яковлев В.Г. 55, 56
Ярмолинская М.И. 46, 82
- Chetrite G.S. 83
- Kalinka J. 84
- Pasqualini J.R. 83
Philippe J.-C. 83
- Szekeres-Bartho J. 84
- Thole H.H. 83

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Утв. приказом Генерального директора
ООО «Издательство Н-Л» от 01.03.05

НАСТОЯЩИЕ ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ ЯВЛЯЮТСЯ ИЗДАТЕЛЬСКИМ ДОГОВОРОМ

Условия настоящего Договора (далее «Договор») являются публичной офертой, в соответствии с п. 2 ст. 437 Гражданского кодекса Российской Федерации. Данный Договор определяет взаимоотношения между редакцией журнала «Журнал акушерства и женских болезней», зарегистрированной Государственным комитетом Российской Федерации по печати (свидетельство о регистрации номер № 016387 от 21 июля 1997 года), именуемой в дальнейшем «Редакция» и являющейся структурным подразделением ООО «Издательство Н-Л», и Автором и/или Авторским коллективом (или иным правообладателем), именуемым в дальнейшем «Автор», принявшим публичное предложение (оферту) о заключении Договора.

Автор передает Редакции для издания авторский оригинал или рукопись. Указанный авторский оригинал должен соответствовать требованиям, указанным в разделах «Представление рукописи в журнал», «Формат и структура статей».

При рассмотрении полученных авторских материалов Журнал руководствуется «Едиными требованиями к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» (Intern. committee of medical journal editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals // Ann. Intern. Med. 1997; 126: 36-47).

В Журнале печатаются ранее не опубликованные работы по профилю Журнала. Множественные и дублирующие публикации — это публикации статьи, материалы которой во многом совпадают с уже однажды опубликованными. Журнал не рассматривает работы, результаты которых по большей части уже были опубликованы или описаны в статьях, представленных или принятых для публикации в другие печатные или электронные средства массовой информации. Представляя статью, автор всегда должен ставить редакцию в известность обо всех направлениях этой статьи в печать и о предыдущих публикациях, которые могут рассматриваться как множественные или дублирующие публикации той же самой или очень близкой работы. Автор должен уведомить редакцию о том, содержит ли статья уже опубликованные материалы. В таком случае в новой статье должны быть ссылки на предыдущую. Копии таких материалов должны прилагаться к представляемой статье, чтобы дать редакции возможность принять решение, как поступить в данной ситуации.

Не принимаются к печати статьи, представляющие собой отдельные этапы незавершенных исследований, а также статьи с нарушением Правил и норм гуманного обращения с биообъектами исследований.

ПРЕДСТАВЛЕНИЕ РУКОПИСИ В ЖУРНАЛ

Автор передает, а Редакция принимает авторский оригинал. Подписанная автором рукопись должна быть отправлена в адрес редакции (см. ниже) заказным почтовым отправлением с уведомлением о вручении и/или зарегистрирована в Журнале регистрации входящих авторских оригиналов в НИИ АГ им. Д.О. Отта. Авторский оригинал представляется

в двух экземплярах (коллективная рукопись подписывается всеми соавторами) в конверте из плотной бумаги. Фотографии, слайды, негативы и рисунки, выполненные на прозрачной пленке, следует поместить в отдельный конверт из плотной бумаги. Вместе с авторским оригиналом на диске 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 название 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. 1. – С. 7–14.

Монография, руководство. Авторы. Название книги. Место издания: Издательство, год. Например: Шабанов П.Д. Руководство по наркологии. – СПб.: Лань, 1999. **Глава в книге:** Авторы. Полное название главы из цитируемой книги. // Автор. Название книги. / Фамилии редакторов. Место издания: Издательство, год, первая и последняя страницы. Например: Лебедев А.А. Поведенческие эффекты алаптиды // Эмоциональное поведение / Под ред. Е.С. Петрова. – СПб.: Питер, 2000. – С. 56–78. Цитирование в тексте дается в прямых скобках (вставка – символы []) на номер работы в списке литературы. Цитируемые источники должны соответствовать списку литературы.

РЕЦЕНЗИРОВАНИЕ

Статьи, поступившие в редакцию, обязательно рецензируются. Если у рецензента возникают вопросы, то статья с комментариями рецензента возвращается Автору. Датой поступления статьи считается дата получения Редакцией окончательного варианта статьи. Редакция оставляет за собой право внесения редакторских изменений в текст, не искажающих смысла статьи (литературная и технологическая правка). При представлении рукописи в Журнал Авторы несут ответственность за раскрытие своих финансовых и других конфликтных интересов, способных оказать влияние на их работу. В рукописи должны быть упомянуты все лица и организации, оказавшие финансовую поддержку (в виде грантов, оборудования, лекарств или всего этого вместе), а также другое финансовое или личное участие.

АВТОРСКИЕ ОРИГИНАЛЫ ЖУРНАЛА

Редакция обязуется выдать Автору 1 экз. Журнала с опубликованной рукописью. Авторы, проживающие в Санкт-Петербурге, получают авторский оригинал Журнала непосредственно в Редакции. Иногородним Авторам авторский оригинал Журнала высылается на адрес автора, ответственного за получение пробных оттисков и авторского оригинала Журнала.

АДРЕС РЕДАКЦИИ

Автовская ул., 17, офис 5А, Санкт-Петербург, 198152.
Тел.: (812) 784-97-50, факс: (812) 784-97-51; e-mail: NL@N-L.RU

ПОЛИТИКА журнала «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.

ПОРЯДОК ПРИОБРЕТЕНИЯ КНИГ И МЕТОДИЧЕСКИХ ПОСОБИЙ «ИЗДАТЕЛЬСТВА Н-Л»

ПОДПИСНОЙ КУПОН

Ф.И.О. _____

Место работы _____

Адрес работы (почтовый индекс, адрес) _____

Рабочий телефон (код города, номер) _____

Прошу оформить подписку на следующие издания:

Название издания	Цена, руб.	Кол-во, экз.
КНИГИ		
Бактериальный вагиноз. Монография. <i>Е.Ф. Кира</i>	130	
Лекции фундаментальной и клинической онкологии. Под ред. <i>К.П. Хансона, В.М. Моисеенко, А.Ф. Урманчевой</i>	500	
Молекулярная фармакология антигипоксантов. <i>И.В. Зарубина, П.Д. Шабанов</i>	390	
Неотложная помощь при экстремальных состояниях в акушерской практике. Руководство. Под ред. <i>Э.К. Айламазяна</i>	260	
Психика и роды. Монография. Под ред. <i>Э.К. Айламазяна</i>	15	
Рак у пожилых. <i>В.Н. Анисимов, В.М. Моисеенко, К.П. Хансон</i>	400	
Справочник акушера-гинеколога. Изд. 3-е перераб. и доп. <i>И.Е. Зазерская и др.</i>	160	
Эндометриозная болезнь. <i>В.П. Баскаков, Ю.В. Цвелев, Е.Ф. Кира</i>	260	
МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОСОБИЯ		
Внутриматочная искусственная инсеминация. Донорство спермы. Методические рекомендации. <i>В.С. Корсак и др.</i>	50	
Генетические аспекты профилактики и лечения эндометриоза. Пособие для врачей. <i>В.С. Баранов и др.</i>	50	
Гормональная и иммуноориентированная терапия генитального эндометриоза. Пособие для врачей. <i>В.С. Корсак и др.</i>	50	
Диагностика и лечение опухолей яичника. Пособие для врачей. <i>А.Ф. Урманчева и др.</i>	50	
Железodefицитная анемия беременных. Учебное пособие. <i>А.А. Полянин</i>	50	
Исследование молочных желез в практике акушера-гинеколога. Методическое пособие. <i>И.Ю. Коган и др.</i>	50	
Кольпоскопия. Учебное пособие. <i>Э.К. Айламазян и др.</i>	50	
Мастопатия: фиброзно-кистозная болезнь. Учебно-методическое пособие. <i>И.Ю. Коган и др.</i>	60	
Методические материалы по диагностике, лечению и профилактике наиболее распространенных инфекций, передаваемых половым путем. Методическое пособие. <i>М.М. Антонов и др.</i>	130	
Невынашивание беременности: Этиопатогенез, диагностика, клиника и лечение. Учебное пособие. <i>Н.Г. Кошелева и др.</i>	75	
Оценка кардиотограммы при беременности в родах. Учебное пособие. <i>А.А. Полянин и др.</i>	50	
Подготовка пациентов и порядок проведение экстракорпорального оплодотворения. Ведение ранних сроков беременности после ЭКО. Методические рекомендации. <i>В.С. Корсак и др.</i>	50	
Пренатальная диагностика в акушерстве. Пособие для врачей. <i>В.С. Баранов и др.</i>	75	
Пролапс тазовых органов у женщин. Пособие для врачей. <i>М.Ю. Коршунов и др.</i>	50	
Репродуктивное здоровье женщины в спорте. Методическое пособие. <i>Д.А. Ниаури и др.</i>	50	
Стрессовое недержание мочи у женщин. Пособие для врачей. <i>М.Ю. Коршунов и др.</i>	50	
Тромбофилии в акушерской практике. Учебно-методическое пособие. <i>М.С. Зайнуллина и др.</i>	50	
Хламидийная инфекция в акушерстве и гинекологии (клиника, диагностика, лечение). Пособие для врачей. <i>А.М. Савичева и др.</i>	50	
Эндотелиальная дисфункция при гестозе. Методические рекомендации. <i>Е.В. Мозговая и др.</i>	50	

Оплата заказа произведена расчетно-платежным документом № _____ от _____

на сумму (прописью) _____

Копию документа об оплате прилагаю.

Порядок подписки на книги за наличный расчет

1. Переведите на расчетный счет (см. банковские реквизиты на стр. 121) 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.

ВНИМАНИЕ! По Санкт-Петербургу возможна доставка и оплата литературы курьеру. Вышлите Подписной купон с пометкой «курьер» в адрес издательства по факсу (812) 784-83-82 или (812) 784-97-51 или отправьте по электронной почте NL@N-L.RU. Стоимость доставки – 100 рублей за весь заказ.

ПОДПИСНОЙ КУПОН Прошу оформить подписку на Журнал акушерства и женских болезней	Извещение	ИНН 7806118561 ООО «Издательство Н-Л»
		Красносельское ОСБ № 1892 Северо-Западного Банка
Ф.И.О.		Сбербанка РФ в Санкт-Петербурге
		Р/с 40702810855240160863
Телефон		К/с 30101810500000000653
		БИК 044030653 КПП 780601001
E-mail		Плательщик
		Адрес с индексом и телефоном
		Назначение платежа Сумма
		Ф.И.О.
		Подпись плательщика
АДРЕС ДОСТАВКИ: Индекс Область/край Город Улица Дом корпус Квартира/офис Сумма оплаты	Квитанция	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
		Плательщик
		Адрес с индексом и телефоном
		Назначение платежа Сумма
		Ф.И.О.
		Подпись плательщика

Порядок подписки на «Журнал акушерства и женских болезней» на первое полугодие 2006 года

1. Подписка через редакцию:

А). За наличный расчет: 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 – 715 рублей.

Почтовые (электронные) переводы в адрес редакции временно не принимаются.

Б). По безналичному расчету:

Для оформления подписки на журнал необходимо предоставить следующие реквизиты:

1. Полное наименование организации _____
2. ИНН/КПП _____
3. Юридический адрес _____
4. Почтовый адрес _____
5. Расчетный счет _____
6. Телефон, факс, e-mail _____
7. Контактное лицо _____
8. Период подписки _____

Реквизиты необходимо выслать по факсу (812) 784-83-82 или (812) 784-97-51 или отправить по электронной почте NL@N-L.RU.

После предоставления реквизитов Вам в течение 3–х дней по указанному контактному данным будет выслан счет на оплату.

2. Подписка 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
 * - Автовская ул., 17, офис 5А. Санкт-Петербург, 198152. Россия