

ISSN 1684-0461

ЖУРНАЛЪ АКУШЕРСТВА И ЖЕНСКИХЪ БОЛѢЗНЕЙ



ТОМ LIII
ВЫПУСК 1
2004



Глубокоуважаемые коллеги!

В одном из самых живописных уголков Васильевского острова в Санкт-Петербурге вот уже 100 лет (с 28 февраля 1904 года) размещается старейшее родовспомогательное, научное и учебное учреждение России — Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта Российской Академии медицинских наук.

По инициативе профессора Дмитрия Оскаровича Отта известный архитектор Леонтий Николаевич Бенуа создал уникальный проект на основе изучения лучших хирургических клиник мира.

За истекшие 200 лет своего существования, в том числе 100 лет в новом здании, Институт стал одним из крупнейших ведущих научно-исследовательских учреждений Российской Академии медицинских наук. В стенах Института разработано учение о критических периодах развития эмбриона, заложены основы перинатологии и перинатальной медицины, кардиологии, неврологии и нефрологии плода; родилась отечественная хирургия плода; впервые в стране осуществлена перинатальная ДНК-диагностика муковисцедоза, гемофилии А, миодистрофии Дюшена, болезни Виллибранта; получена первая беременность после ЭКО и родился первый в Ленинграде и второй в стране ребенок после ЭКО; отработаны приоритеты в изучении перинатальных инфекций; сформировалось новое научное направление — экологическая репродуктология.

От души желаем коллективу Института доброго здоровья, новых творческих достижений и свершений на поприще охраны здоровья матери и ребенка.

Правление Ассоциации акушеров-гинекологов
Санкт-Петербурга и Ленинградской области,
Редакция «Журнала акушерства и женских болезней».





**Рецензируемый
научно-практический
журнал**

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

ISSN 1560-4780

Z. akus. Zen. Bolezn. (1887)

Органъ акушерско-гинекологическо-
го общества Санкт-Петербурга
(1887–1935)

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

ISSN 1684-0461

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

И з д а т е л ь

ООО «Издательство Н-Л»

Ежеквартальное издание

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

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

Римская копия греческой
статуи работы Праксителя
Рим. Национальный музей

■ АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Айламазян Э.К., Цвелев Ю.В.

От императорского повивального института до первого
академического института акушерства и гинекологии России

4

■ ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Айламазян Э.К., Савицкий Г.А., Ниаури Д.А., Седнев О.В.,
Зиятдинова Г.М.

**Симптом недержания мочи при напряжении: проблемы
патогенеза, дифференциального диагноза и терапии**

11

Савичева А.М., Башмакова М.А.

**Микробиологические исследования в диагностике
репродуктивно значимых инфекций**

16

Кошелева Н.Г., Зубжицкая Л.Б., Аржанова О.Н., Тышкевич О.В.,
Громько Ю.Л., Шляхтенко Т.Н., Плужникова Т.А., Шаповалова Е.А.

**Система гемостаза и иммуноморфологическое состояние
плаценты при наличии в плазме крови антифосфолипидных
антител с учетом их класса и исхода беременности**

22

Константинова Н.Н., Павлова Н.Г.

**Развитие представлений об универсальных гемодинамических
реакциях в функциональной системе мать-плацента-плод**

27

Корсак В.С.

**От опытов с искусственным оплодотворением кроликов
до вспомогательных репродуктивных технологий**

31

Аржанова О.Н., Кошелева Н.Г.

Этиопатогенез невынашивания беременности

37

Лятошинская П.В., Кира Е.Ф., Беженарь В.Ф., Новожилова А.П.

**Нарушение ультраструктуры эндосальпинкса как причина
бесплодия при дистальной окклюзии маточных труб**

42

Наджарян И.Г., Костючек Д.Ф.

**Факторы риска акушерско-гинекологической патологии
при беременности и в родах, приводящие к перинатальным
потерям**

49

■ КЛИНИЧЕСКИЕ ЛЕКЦИИ

Беженарь В.Ф., Цвелев Ю.В., Левшанков А.И., Калпун И.Б.,
Шеголев А.В., Кандыба Д.В., Савелло А.В.

**Тромбозмиметические осложнения в акушерско-
гинекологической практике**

55

Потин В.В.

Волны гонадотропинов и диагностика гормональной недостаточности яичников

73

Тарасова М.А., Ярмолинская М.И.

Диагностика и лечение дисфункциональных маточных кровотечений в перименопаузе

77

ОБЗОРЫ

Баранов В.С.

Некоторые исторические, практические и научные аспекты пренатальной диагностики в Санкт-Петербурге

82

Павлов О.В., Сельков С.А.

Иммунология репродукции: старые догмы и новые представления

89

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

Роль биогенных аминов в гипоталамической регуляции репродуктивной функции

98

Юреньева С.В.

Остеопротегерин и его лиганды в регуляции костной резорбции: экспериментальные и клинические аспекты применения при эстрогендефицитных состояниях

107

ДИСКУССИЯ

Айламазян Э.К., Цвелев Ю.В.

Медицинская этика, деонтология и юридическое право в работе акушера-гинеколога

111

Баласанян В.Г., Микиртичан Г.Л.

Особенности медицинской этики в детской гинекологии

116

Балло А.М.

Права пациентов и ответственность врачей — взгляд юриста

123

ИЗ ИСТОРИИ МЕДИЦИНЫ

Цвелев Ю.В., Абашин В.Г., Кальченко А.П.

«О порядочном учреждении бабичьева дела в пользу общества» (К 250-летию Указа Правительствующего Сената)

127

ВЫ СПРАШИВАЕТЕ

К авторам журнальных публикаций

134

Политика журнала

137

Редакционная коллегия

акад. РАМН засл. деят. науки РФ

проф. Э.К. Айламазян (гл. ред.);

засл. деят. науки РФ

проф. М.А. Репина (зам. гл. ред.);

проф. Ю.В. Цвелев (зам. гл. ред.);

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)

Сметник В.П. (Москва)

Урманчеева А.Ф. (С-Петербург)

Ярославский В.К. (С-Петербург)

Редакция

Родин И.Г. (ген. директор)

Бурова М.В. (руководитель РИО)

Камнева О.Л. (корректор)

Гонжуров Д.А. (верстка)

Киревичева Л.В. (переводчик)

Черненко М.Л. (проект-макет)

Адрес редакции

198152, Россия, Санкт-Петербург,

Автовская ул., 17. Офис 5А

+7 (812) 184-97-51

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

Индекс издания по каталогу

агентства «Роспечать» 38 497; 83 026

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

Ссылка на **ЖУРНАЛ АКУШЕРСТВА**

И ЖЕНСКИХ БОЛЕЗНЕЙ® обязательна.

Свидетельство № 227880 ФИПС Роспатента.

© ООО «Издательство Н-Л»

Формат 90×60/8

Усл. изд. л. 18,48

Усл. печ. л. 25

Отпечатано с готовых диапозитивов

ООО «Издательство Н-Л»



Э.К. Айламазян¹, Ю.В. Цвелев²

Научно-исследовательский институт
акушерства и гинекологии
им. Д.О. Отта РАМН¹,
Кафедра акушерства и гинекологии
им. А.Я. Красовского
Военно-медицинской академии²,
Санкт-Петербург

ОТ ИМПЕРАТОРСКОГО ПОВИВАЛЬНОГО ИНСТИТУТА ДО ПЕРВОГО АКАДЕМИЧЕСКОГО ИНСТИТУТА АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ РОССИИ

■ Статья посвящена знаменательной дате в истории отечественного акушерства и гинекологии — 100-летию со дня постройки и открытия в Санкт-Петербурге здания Научно-исследовательского института акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН.

■ Ключевые слова: знаменательная дата, отечественные акушерство и гинекология, научно-исследовательский институт

История научно-исследовательского института акушерства и гинекологии Российской академии медицинских наук, носящего с 1989 года имя профессора Дмитрия Оскаровича Отта, исчисляется с 1797 года, когда он назывался Императорской родильней и представлял «родильный госпиталь» на 20 коек и при нем повивальную школу на 22 воспитанницы. Позднее это учреждение стало именоваться Повивальным институтом.

Следует отметить, что в 70–90-е годы XIX столетия Институт, возглавлявшийся крупным русским акушером-гинекологом Ильей Федосеевичем Балацким, был подвергнут радикальной перестройке. Появились 5 совершенно изолированных каменных зданий — отделений для рожениц, для здоровых и заболевших родильниц, амбулаторное отделение, каждое из которых имело свой персонал. В эти годы известность института шагнула за пределы России: X Международный медицинский конгресс в Берлине (1890) признал постановку дела в Институте образцовой.

Профессор Д.О. Отт директором Повивального института стал в 1893 г., в 1895 г. получил звание лейб-акушера. С 20 января 1895 года по ходатайству Д.О. Отта Институт получил титул Императорского. Утвержденный 8 сентября 1899 г. Новый Устав гласил: «Императорский Клинический Повивальный Институт, как ученое и высшее специальное учебное заведение имеет целью всестороннее научное изучение акушерства и женских болезней, а также научную разработку способов наиболее успешного врачевания больных по данной специальности». Однако санитарные и гигиенические условия помещений, в которых функционировал институт, — а это был приспособленный частный дом графини Е.А. Зубовой близ Калинкина моста на берегу реки Фонтанки, дом 148 — никак не соответствовали требованиям и представлениям нового директора о задачах и предназначении Института (рис. 1). Кроме того, значительно увеличивающееся с каждым годом число больных, растущий поток врачей-слушателей, стекавшихся в Институт со всех концов России для усовершенствования своих знаний, потребность в создании новых лабораторий сделали старое здание института совершенно не удовлетворяющим новым возросшим запросам. В нем «не было места для занятий оперативным акушерством и оперативной гинекологией... в деле же гигиенического, вполне современного и научного благоустройства и технического оборудования, старый Институт вызывал упреки тех же слушателей высшей школы, искавших в столице, как культурном центре, также медицинские учреждения, которые могли бы демонстрировать им

не одни приемы лечения, а также и госпитальное благоустройство по всем правилам современной науки и гигиены» [4].

Представляя предназначение и роль Института, Д.О. Отт предпринял совершенно исключительные усилия для того, чтобы добиться ассигнований и места для постройки нового здания института. Обосновывая настоятельную необходимость этого строительства, он писал: «Русская гинекология нисколько не отстает от Запада. Необходимо построить такое учреждение, которое соответствовало бы всем новейшим достижениям в области гинекологии, которое руководило бы всей гинекологической мыслью и служило бы высшим научным центром в деле развития и изучения акушерства и женских болезней».

Та новая форма, в которую должен преобразиться Клинический Повивальный Институт, по мнению Д.О. Отта, «не является делом случайным: этот исторический факт в деле развития отечественного родовспоможения является естественным последствием вековой жизни учреждения. Императорская родильня 1797 г., благодаря запросам жизни и лицам, не шадившим труда для развития отечественного акушерства, ныне преобразилась в Императорский Клинический Повивальный Институт — высшее учебно-ученое заведение, получившее возможность широко открыть свои двери всякому, кто пожелает изучить акушерство и затем принести посильную помощь нуждающимся» (Д.О. Отт, 1899).

В качестве директора Повивального института Д.О. Отт проявил совершенно незаурядные качества организатора, внося в работу столь свойственную ему спокойную уверенность, педантичность, точность и требования целесообразности. Кульминационным моментом всей его реформаторской деятельности является, несомненно, постройка нового Повивально-гинекологического института, открытого в 1904 году и ставшего важнейшим его достижением и вечным памятником Д.О. Отту.

Как следует из пояснительной записки профессора архитектуры Леонтия Николаевича Бенуа, проект Императорского Клинического Повивального Института был им «исполнен на основании составленной профессором Д.О. Оттом осенью 1897 года программы и последующих затем личных его совместно с приглашенными им консультантами указаний при дальнейшей разработке проекта, касающихся специальных условий и требований заведения».

Через 2 года, в 1899 году, Д.О. Отт смог заявить: «В самом непродолжительном времени приступлено будет к постройке здания Императорского Клинического Повивального Института на участке земли, милостиво пожалованной для этой цели Его Императорским Величеством Государем Императором. С открытием нового помещения войдет в силу новый штат и новый устав Института, при соответственном увеличении всего бюджета Института. Таким образом, осуществляется давно назревшая нужда создать научный центр, который служил бы рассадни-



Рис. 1. Фасад прежнего Повивального института

ком высшего акушерского персонала, который разрабатывал бы научно и практические вопросы по гинекологии вообще и велал делом родо-вспоможения русскому народу в частности».

В статье «К постройке нового Императорского Клинического Повивального Института» Д.О. Отт писал: «Таким образом имеет совершиться крупное явление в истории Русской медицины, про которое не без основания можно сказать, что Россия опередила Запад, так как нигде не существует учреждения с теми специальными задачами, которые положены в основу Императорского Клинического Повивального Института. Естественно поэтому, что учреждение нового Императорского Клинического Повивального Института должно живо интересоваться не только одних нас, русских, но всякого, кому дороги успехи медицины и в частности гинекологии в обширном смысле этого слова. С другой стороны, высокие задачи учреждения требуют, чтобы поставленные условия постройки нового здания и всего оборудования были выполнены наиболее совершенным образом и чтобы, в виду материальной возможности, всякая мелочь, избегая ненужную роскошь, была целесообразна устроена и строго отвечала требованиям современной науки и техники. Вполне понимая трудности и значение идеально разрешить поставленные требования, я не считаю возможным ограничиться совещаниями с отдельными специалистами: дело общественное должно быть подвергнуто и общественной критике, общему разбору и обсуждению» [3].

Помещая в «Журнале акушерства и женских болезней» № 12 за 1899 г. пояснительную записку и проект Императорского Клинического Повивального Института в изложении Л.Н. Бенуа с описанием отдельных частей нового здания, их взаимное расположение и оборудование (отопление, вентиляция, освещение), Д.О. Отт рассчитывал, что «кроме общего интереса познакомиться с главными особенностями новых построек и устройства Института, настоящая моя статья вызовет обмен мыслей, критические замечания, а также указания на счет сообщаемого проекта».

Всякое предложение или замечание с благодарностью будет принято к сведению и, если это только представится возможным, будет введено в имеющийся проект, конечно, сохраняя за каждым, предлагающим то или иное нововведение или перемену, принадлежащие ему авторские права в полной мере. При этом считаю необходимым присовокупить, что в интересах дела строительной комиссии никакого определенного обязательного срока, в который должны завершиться все работы по сооружению нового Института, не поставлено, — поэтому всякое предложение, хотя бы и в корне изме-

няющее проект, будет с благодарностью принято и подвергнуто самому внимательному обсуждению, — тем более, что при возведении новых построек лозунг, которым руководствуется строительная комиссия — выполнить все елико возможно более совершенно. Заявления прошу направлять по следующему адресу: С.-Петербург, Фонтанка 148, проф. Д.О. Отту».

Предложения и сделанные замечания были рассмотрены особой комиссией и только после этого было начато строительство. Так, благодаря предусмотрительности Д.О. Отта (возможность наводнений), площадь, отведенная под Институт, была преподнята почти на $\frac{3}{4}$ метра (на 1 аршин). По его же предложению «все помещения, предназначенные для научно-учебных занятий, сгруппированы в центре здания (в переднем флигеле) и, имея удобное сообщение между собой и со всеми клиническими отделениями, вместе с тем настолько изолированы, что покой больных не нарушается. В этой части здания помещаются актовый зал и 2 аудитории, музей и библиотека с читальней» (рис. 2).

25 мая 1900 г. была осуществлена торжественная закладка, а 24 февраля 1904 г. состоялось торжественное открытие нового здания Императорского клинического повивального института, строительство которого обошлось в 3491310 руб. золотом и было обеспечено трудом 400 тыс. рабочих. В техническом устройстве и обзаведении клиники участвовали 160 поставщиков и разных фирм [4]. При Институте были оборудованы электрическая станция, водопровод с фильтром для механической очистки воды, центральное пароводяное отопление и вентиляция (с очисткой и увлажнением воздуха), механическая прачечная, кухня, хлебопекарня, канализация, устройство телефонов у всех кроватей и др. К примеру, благодаря прекрасно устроенной вентиляции в палатах каждого входящего поражал свежий воздух, особенно в туманные дни, когда воздух на улицах был очень тяжелым. «Воздух всасывался из сада через специально устроенные башенки с решетками, окруженные кустами зелени, фильтровался через особые бумажные фильтры, пропускаться над бассейном с маленькими фонтанчиками для увлажнения до нужной степени, согревался до необходимой температуры и поступал в палаты по большим каналам ... Обмен воздуха был рассчитан посредством вентиляции довольно щедро: для послеродового отделения — 72 м³ в час на 1 кровать; для перевязочных, аудиторий и других помещений — в двойном размере, для операционной — в тройном» [1]. По выражению Д.О. Отта, каждый гвоздь был вбит и каждый винт был привинчен не случайно, а по тем или другим соображени-

ям. В том, что Д.О.Отту удалось довести до конца это огромное дело, видны не только превосходные организаторские способности и стальная воля, о которых писали и говорили все, кто знал Дмитрия Оскаровича лично, но в еще большей степени его гражданское мужество и мудрость государственного деятеля. «Помещение денежных богатств страны на цели образовательные, научные и культурные — это лучшее помещение капитала, возвращающееся стране сторицею», — эти слова ученого и гражданина Д.О.Отта, сказанные им в начале века, поражают не только своим провидением, но и предельной актуальностью для наших дней [3].

В 1904 г. один из лучших российских архитекторов Л.Н.Бенуа завершил строительство клинического ансамбля зданий, выдающегося по своим градостроительным и функциональным характеристикам с великолепными интерьерами и оборудованием. Весь комплекс сооружений нового Института состоял из следующих частей:

1. Главное здание.
2. Хозяйственный корпус с машинным отделением.
3. Секционный корпус.
4. Квартирный корпус.
5. Служительский корпус.
6. Службы.

В «Записках о моей деятельности» Л.Н.Бенуа писал: «С Д.О.Оттом мы работали очень дружно и согласно, он проводил свои идеи твердо и неуклонно, ставил свое детище на ноги, а я ему в этом помогал, и дело получилось из ряда вон выходящее. Оборудование и меблировка, за чем особенно наблюдал Д.О.Отт, были доведены до полного комфорта, даже — скажу — роскоши: все простого рисунка, но не уступали великолепию современных гостиниц на Западе. Это же касалось медицинских и хирургических аппаратов — все шло от первоклассных зарубежных фирм» [6].

На освящении нового Института 24 февраля 1904 г. присутствовал Император Николай II с семьей и свитой. В «Речи, произнесенной в день празднования столетия Императорского Клинического Повивального Института и освящения его зданий» Д.О.Отт с полным основанием имел право сказать: «Бросая общий взгляд на наше учреждение, мы, русские, с гордостью можем отметить, что если русская гинекология до сих пор пользовалась заслуженным почетом и за пределами нашего отечества, то в новом Институте она становится впереди образцов зарубежных...

Если вспомнить, что около 98 % населения в России остается без всякой акушерской помощи, если вспомнить сотни тысяч слепых вслед-

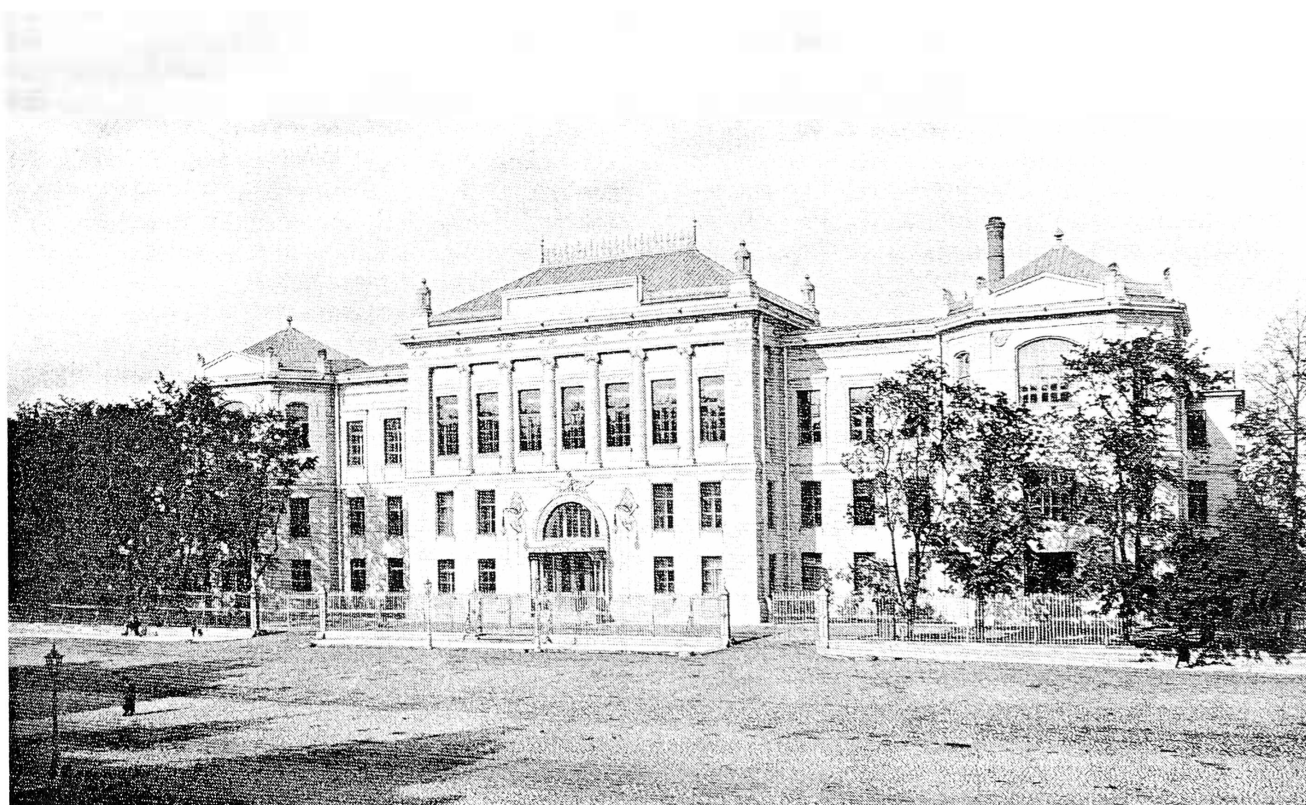


Рис. 2. Новое здание Императорского клинического повивального института

ствие недостаточного или неумелого ухода за глазами новорожденных, то станет понятно значение нашего учреждения, воспитывающего и совершенствующего целые кадры врачебного персонала, который рассыпаясь затем по широкому лицу земли русской, несет помощь в минуты испытания многострадальной русской матери и сохраняет жизнь и здоровье будущим гражданам страны; если вспомнить, какая масса научных и практических вопросов нашей специальности ждет разрешения, то станет понятным и академическое значение нашего учреждения, которое при его настоящей обстановке, дает возможность развить интенсивную и широкую научную работу.

Сохраняя государству производительную способность женщин и с другой стороны обеспечивая новорожденному здоровую мать — кормилицу, мы таким образом, культивируем наиболее надежный способ для достижения прироста населения страны» [5].

В новом здании клинические отделения были рассчитаны на 200 коек и были разделены на две половины. Левое крыло павильонной системы занималось акушерским отделением, правое — гинекологическим. Доставка пищи, белья и всего необходимого для больных, вносящая нередко неизбежную суету, шум и загрязнение, производилась с первого этажа в лифтах. Акушерский блок размещался в двух этажах (2-м и 3-м) левого крыла здания. Во втором этаже помещался приемный покой, состоявший из трех комнат, — приемная, душевая и дезинфекционная; комната для дежурных учениц повивальной школы, комната для дежурных акушеров, бельевая, две операционных (одна для малых акушерских операций, а вторая для чревосечений), материальная и курительная. На том же этаже в двух поперечных павильонах (флигелях) помещались родильные.

Каждый павильон состоял из одной палаты на 6 коек и трех одиночных палат, комнаты для первичной обработки новорожденного, где были летские ванночки и пеленальный стол для первого туалета новорожденного и ванная для рожениц. Кроме того, в каждом из павильонов имелась буфетная комната для дежурных врачей и уборная. Ванна предназначалась для терапевтических целей: в случае чрезмерно сильных или слабых схваток или утомления роженицы, при целых водах назначалась теплая ванна. Стены в родильных комнатах, так же как и в операционных, были обшиты опалином до человеческого роста (опалин прекрасно дезинфицируется и очень приятен для глаз). Умывальники педальированные, вода подавалась горячая и холодная. Специальные шкафчики, подогреваемые паром, служили для нагрева белья новорожденных и рожениц. Каждая родильная кро-

вать была снабжена у ножного конца электрической лампочкой и индивидуальными предметами ухода. От главной родильной был отделен родильный блок для рожениц с повышенной температурой. Это родильное отделение (лазарет) обслуживалось отдельным персоналом. В том же втором этаже в отдельном павильоне было 12 роскошно обставленных одиночных палат для родильниц (люкс). Павильоны функционировали поочередно каждые 2 недели: в то время как один работал, другой дезинфицировался и проветривался [4].

Третий этаж предоставлен был также родильницам и состоял из трех павильонов, где были размещены палаты от 4 до 10 коек в каждой. Новорожденные находились вместе с матерями. По заведенному обычаю крещение детей обыкновенно происходило в самом Институте. Для этого на 3-м этаже была устроена крестильная комната, разукрашенная в византийском стиле с большим «венецианским окном из цветных стекол с изображением Божьей Матери художника Васнецова» [4]. Первая роженица в новое акушерское отделение была принята 2 марта 1904 года.

Работа в новом Институте была организована в основном так же, как и в старом институте. Дежурили врачи бригадами. Ответственный дежурный врач или его помощник проводили вечерние обходы, на которых присутствовала группа врачей-слушателей и дежурные врачи. Младшие дежурные врачи постепенно становились старшими, и таким образом создавались кадры. Многие из дежурных врачей стали впоследствии профессорами (А.С. Пальмов, Р.В. Кипарский, А.И. Бубличенко, В.В. Прображенский, В.А. Полубинский, А.Э. Мандельштам, Р.Г. Лурье, А.В. Марковский и др.).

Д.О. Отт «с особой тщательностью, продуманно, с широким размахом оборудовал гинекологическое отделение» [1], причем проект специального устройства операционного блока был им выработан после всестороннего изучения лучших операционных в России и в других странах. Гинекологическое отделение располагалось на двух этажах специального павильона с отдельным помещением для операционного блока. Последний состоял из 2 операционных, стерилизационной и материальной комнат, специальной комнаты для наркотизирования больных и нескольких комнат для переодевания врачей и широкого светлого коридора с несколькими умывальниками, снабженными холодной и горячей стерилизованной водой. Две операционных, одна большая для чистых операций и вторая меньшая — для гнойных, с огромными во всю стену зеркальными окнами были облицованы специальными плитами из опалина; пол был устлан особыми стеклянными

плитками. Обе операционные были снабжены приспособлениями для дезинфекции всего помещения текучим паром, что и производилось систематически. Врачи-слушатели располагались на особых местах, устроенных амфитеатром, с отдельным ходом, что создавало возможность полной изоляции персонала, участвующего в операциях. Стерилизация инструментов производилась кипячением в особых аппаратах Шиммельбуша, нагреваемых паром. Громадная площадь большой операционной, размером 100 кв. м., позволяла производить одновременно две и более операций.

Гинекологическое отделение, состоявшее преимущественно из небольших палат, рассчитанных на 1–2 кровати, и нескольких больших палат, имело прекрасную перевязочную, столовую и прочие подсобные помещения. Непосредственно к отделению примыкала большая, наполовину крытая веранда, созданная по идее Д.О. Отта, которая позволяла вывозить больных на свежий воздух на кроватях, даже непосредственно после операций и в любую погоду. Д.О. Отт никогда не соглашался с теми, кто упрекал его в излишней роскоши помещений института, и был убежден в необходимости «смягчить эту с виду суровую больничную обстановку, внося в нее все, что дает возможность забыться страждущему, рассеять его мрачные думы и облегчить душевное настроение».

«Это гуманное начало здесь проводилось с особой заботливостью. Не забыты удобства и низшего врачебного персонала, этого столь важного фактора в жизни всякого лечебного учреждения» [5]. Для врачебного персонала, имеющего право на казенные квартиры, а также для смотрителя Института и некоторых других служащих административного состава, был выделен отдельный «квартирный флигель». Врачи-интерны, фельдшерица, наблюдательницы и акушерки могли «пользоваться маленькими меблированными квартирками в 1–2 комнаты в нижнем этаже главного здания». А «чтобы прислуга соблюдала в помещениях чистоту и сама опрятно и чисто была одета, несомненно требуется дать самой прислуге возможность жить в светлом и гигиеничном помещении, иметь возможность самой хорошо вымыться и при необходимости сменить платье и белье — это аксиома. В таком же образцовом помещении как Императорский Клинический Поставально-гинекологический Институт удовлетворение этого требования выступает особенно настойчиво, поэтому вся прислуга, имеющая соприкосновение с клиническими отделениями Института, не только вся помещена в стенах его, но находится на полном его иждивении. Квартиры для прислуги отведены по преимуществу в помещениях, устроенных в нижнем

этаже главного корпуса... Для остальной прислуги имеется особый четырехэтажный флигель, разбитый на отдельные комнаты и маленькие квартирки, в которых и помещаются служащие» [4].

Прекрасно оборудованное отделение физических методов лечения с рентгеновским кабинетом и кабинетом для радиолечения, водо- и грязелечебницей, кабинетом для электротерапии и массажа, создавало возможности широкого применения консервативных методов лечения. Одно время в целях изучения влияния звуковых колебаний на здоровый и больной организм и различной музыки на больных, подвергавшихся общему наркозу, использовался орган (впоследствии, после смерти Д.О. Отта, орган был передан в Большой зал Ленинградской филармонии).

С переходом института в 1904 г. в новое здание создались условия для дальнейшего стремительного развития гинекологического отделения и оперативной гинекологии. Так, число больных резко увеличивалось, достигнув в 1905 г. — 313 чел., в 1910 — 445 чел., а к 1915 г. — 531 чел. Однако главная причина блестящего развития клинической деятельности заключалась в той научной постановке дела, которая легла в основу всей жизни института. Были учреждены лаборатории бактериологических, микроскопических и химических исследований, благодаря чему была получена возможность тщательного и всестороннего обследования больных и глубокого изучения клиники и этиологии женских заболеваний.

Таким образом, новое здание института было построено по последнему слову науки и техники. Прекрасно распланированное, оборудованное и обставленное здание, со специальными помещениями для лабораторий, библиотеки, музея, аудиторий, с прекрасными операционными и рядом подсобных учреждений (электростанция, механическая прачечная, сушилка, водоканал, водоочистительная станция и т.п.), в то время не имело себе равных ни в Европе, ни в России [4]. Однако М.Ф. Леви совершенно справедливо заметил, что «речь идет, конечно, не только о постройке нового, грандиозного по своей внешности и богатейшего по внутреннему оборудованию здания-дворца, но о создании высшего научно-педагогического центра, учреждения совершенно нового типа, в круг изучения и преподавания которого входили все отрасли знаний, имеющих прямое отношение к гинекологии — науки о женщине. С полным правом Д.О. Отт может считаться не строителем, а учредителем нового Института, для которого он не без основания требовал до последнего дня своей жизни и соответствующего его задачам названия «Акушерско-гинеколо-

гической академии». Учреждение Института, которое не знало себе равных в мире по солидности, грандиозности и целесообразности своих санитарно-гигиенических сооружений и установок, по обширности научно-педагогических и общественных задач, которое оно себе ставило, представляется заслугой не узкого медицинского значения, а событием огромного общественного масштаба» [2].

Уже в 1904 г. здесь был проведен I Всероссийский съезд акушеров и гинекологов, а в 1910 г. — X Международный конгресс акушеров-гинекологов, ставший «настоящим триумфом русской акушерско-гинекологической науки». Из воспоминаний Л.Н. Бенуа следует, что на одном из заседаний конгресса «профессор Мартин, приехавший также и на освящение, сказал в ответ на приветственную телеграмму Государя: «Царь дал видимое доказательство Своей оценки гинекологической науки именно тем, что перенес Императорский Повивальный Институт из старого, не отвечающего требованиям помещения, основанного Великой княжной Еленой Павловной на Фонтанке, в современное чудное здание, соответствующее самым высшим требованиям нашего времени» [6].

Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН, как он называется ныне, не только полностью сохранил, а в последние годы во многом и приумножил свое значение образцового и показательного учреждения мирового уровня. Несомненно, ему предстоит сыграть еще огромную роль в

будущем, как одному из важнейших факторов развития в России науки о Женщине.

Литература

1. Бубличенко Л.И., Мандельштам А.Э. Д.О. Отт (очерк жизни и деятельности). — Л.: Госиздат, 1960. — 143 с.
2. Леви М.Ф. Дмитрий Оскарович Отт (1855—1929) // Гин. и акуш. — 1930. — № 1. — С. 3—16.
3. Отт Дм. К постройке нового Императорского Клинического Повивального Института // Журн. Акуш. и женск. бол. — 1899. — Т. XXIII, № 12 — С. 1391—1393.
4. Акушерско-гинекологические учреждения России. — СПб., 1910. — 312 с.
5. Отт Дм. Речь, произнесенная в день празднования столетия Императорского Клинического Повивального Института и освящения новых его зданий
6. Бенуа Л.Н. Записки о моей деятельности (Публикация В.А. Фролова) // Невский архив. Историко-краеведческий сборник. — М.—СПб., 1993 — 478 с.

FROM IMPERIAL OBSTETRIC INSTITUTE UNTIL THE FIRST ACADEMIC OBSTETRIC AND GYNFCOLOGY INSTITUTE OF RUSSIA

Aylamazian E.K., Tselioy lu.V.

■ **The summary:** This article is dedicated to the significant date in domestic obstetrics and gynecology history, to wit: 100 years from the day of building and opening the D.O. Ott Scientific and Research institute of obstetrics and gynecology of RAMS.

■ **Key words:** significant date, domestic obstetrics and gynecology, scientific and research institute



Э.К. Айламазян, Г.А. Савицкий,
Д.А. Ниаури, О.В. Седнев,
Г.М. Зиятдинова

СИМПТОМ НЕДЕРЖАНИЯ МОЧИ ПРИ НАПРЯЖЕНИИ: ПРОБЛЕМЫ ПАТОГЕНЕЗА, ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОГО ДИАГНОЗА И ТЕРАПИИ

Отделение оперативной гинекологии,
Научно-исследовательский институт
акушерства и гинекологии
им. Д.О. Отта РАМН.
Санкт-Петербург

■ Часто встречающийся симптом недержания мочи при напряжении может быть проявлением не только анатомической, но и функциональной патологии нижних мочевых путей. Следовательно, необходим дифференцированный подход в выборе методов лечения. В данной статье проблема недержания мочи при напряжении рассматривается с патофизиологических позиций.

■ **Ключевые слова:** недержание мочи при напряжении, симптом, патогенез, хирургическое лечение, медикаментозное лечение

Недержание мочи при напряжении на сегодняшний день остается актуальной медицинской и социальной проблемой. В среднем каждая четвертая женщина в возрасте старше 40 лет испытывает дискомфорт вследствие данного расстройства мочеиспускания [5, 10, 24]. История изучения проблемы недержания мочи и поиска путей ее решения в России обусловлена становлением урогинекологии как отдельной клинической дисциплины с конца XIX века и неразрывно связана с историей Научно-исследовательского института акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта. В 1929 году А.М. Мажбицем при институте был организован первый урологический кабинет, а созданное на этой базе в 1938 году урогинекологическое отделение многие годы функционировало как единственный в стране центр научно-исследовательской работы в области женской урологии.

До 70–80-х годов прошлого века в урогинекологической практике господствовало хирургическое направление решения проблемы недержания мочи при напряжении. На усовершенствование оперативных методов лечения оказали влияние работы Д.О. Отта, А.Э. Мандельштама, А.М. Мажбица. Операции, разработанные ими, не утратили актуальности и сегодня. Однако используемые хирургические методики действительно эффективны лишь у части больных. И только в последней четверти XX века пришло понимание того, что сравнительно низкая эффективность хирургического лечения этого дефекта удержания мочи во многом связана с наличием у больных недиагностируемых функциональных нарушений деятельности мочевого пузыря, уретры, а также поддерживающего и фиксирующего их аппарата. Ситуация начала меняться только после внедрения в широкую медицинскую практику методов уродинамической диагностики дефектов удержания мочи.

Последовательное изучение проблемы недержания мочи при напряжении проводилось в отделении оперативной гинекологии с 80-х годов XX столетия под руководством Г.А. Савицкого. Результаты исследований, основанных на анализе большого числа клинических наблюдений с использованием методов комплексной функциональной диагностики нижних мочевых путей, позволили Г.А. Савицкому обосновать и сформулировать следующие основные положения патогенетической концепции [11].

С патофизиологических позиций в основе симптома недержания мочи при напряжении лежит нарушение механизма трансмиссии внутрибрюшного давления на мочевой пузырь и уретру, то есть в момент повышения внутрибрюшного давления максимальное суммарное давление в уретре оказывается

меньшим, чем максимальное суммарное давление в мочевом пузыре. Это — патофизиологическая основа, которая является непременным условием для неконтролируемой волей больной потери мочи из интактной уретры в момент физического напряжения. Нарушение механизма трансмиссии импульса повышенного внутрибрюшного давления с точки зрения законов физики обуславливается единственной причиной — выходом верхнего отдела уретры из зоны гидродинамической защиты. Статика тазовых органов и их связочного и поддерживающего аппарата такова, что в момент повышения внутрибрюшного давления доля его импульса, направленная на проксимальную уретру, имеет четкое направление на заднюю поверхность лонного сочленения. Важно помнить, что в механическом отношении уретральная доля импульса повышенного внутрибрюшного давления напоминает довольно узкий луч параболического вида. Точность его попадания в зону гидродинамической защиты, а следовательно, и его полезная мощность зависят от состояния мышечного и соединительнотканного аппарата тазового дна. Какие же структурно-патофизиологические изменения в урогенитальной системе могут стать причиной нарушения механизма трансмиссии? Во-первых, деформация промежности, приводящая к искривлению направления луча гидродинамической защиты проксимальной уретры, в результате чего уменьшается мощность уретральной доли импульса повышенного внутрибрюшного давления, трансмиссируемого на уретру. Это важнейший фактор формирования симптома недержания мочи при напряжении. Во-вторых, выход проксимальной уретры из зоны гидродинамической защиты, то есть ее смещение вниз и кнаружи к входу во влагалище и далее в результате патологии соединительнотканной и мышечной систем ее поддержки. При этом само морфофункциональное состояние уретры может оставаться в пределах физиологических параметров, характерных для континентных женщин. В-третьих, ложный выход проксимальной уретры из зоны гидродинамической защиты, при отсутствии ее патологического смещения книзу и кнаружи, но вследствие образования цистоуретральной воронки (везикализации уретры). При этом наблюдаются следующие патогенетические варианты:

а) образование цистоуретральной воронки, сопровождающееся снижением тонуса гладкомышечного и поперечнополосатого сфинктеров уретры при как опущаемых, так и неощущаемых больной сокращениях детрузора; важно, что такие больные не могут подавить эти сокращения вследствие отсутствия во-

левого контроля над ними; данное состояние можно классифицировать как нестабильный мочевой пузырь;

б) образование цистоуретральной воронки, связанное с неконтролируемым больной ослаблением в основном поперечнополосатого сфинктера уретры, мышц урогенитальной диафрагмы и промежности, сопровождающееся резким снижением внутриуретрального давления — нестабильность уретры;

в) образование цистоуретральной воронки, обусловленное анатомической недостаточностью проксимальной уретры в основном гормонозависимого происхождения или являющейся следствием сосудисто-нервных дистрофических процессов иного происхождения.

На основании анализа данных обследования 753 больных, демонстрировавших симптом недержания мочи при напряжении, А.Г.Савицким было показано, что более чем в 50% случаев диагностируются смешанные варианты расстройств мочеиспускания [11]. В последующем аналогичные результаты были получены и другими исследователями [4, 21].

Таким образом, с одной стороны, клинически, следует выделять стресс-инконтиненцию или истинное недержание мочи при напряжении как болезненное состояние, проявляющееся непроизвольным истечением мочи из уретры в момент физического напряжения при отсутствии активности детрузора или отрицательных спонтанных девиаций внутриуретрального давления (органические фиброзно-мышечные дистрофии запирающего аппарата мочевого пузыря и уретры). С другой стороны, симптом недержания мочи при напряжении может сопровождать болезненные состояния функционального генеза (нейромышечные дисфункции и гормонозависимые фиброзно-мышечные дистрофии запирающего аппарата уретры и мочевого пузыря). Возможно также сочетание нескольких патогенетических механизмов с формированием смешанных форм недержания мочи. В свою очередь, дисфункции мочевого пузыря сами могут быть следствием длительно существующих тяжелых вариантов истинной стресс-инконтиненции.

Важным в оценке симптома недержания мочи при напряжении является определение факторов риска и преморбидного фона, влияющих на формирование данного состояния. Актуальным направлением подобных исследований сегодня остается поиск и изучение проявлений генетической детерминированности стресс-инконтиненции. U. Ulmsten и соавт. (1987) одними из первых обнаружили качественные и количественные различия состава соединительной ткани при сравнении морфологии связочного аппарата у континентных и инконтинентных женщин [39]. Снижение синтеза коллагена

и его состава, по их мнению, является причиной нарушения функции соединительнотканых структур, поддерживающих уретровезикальный сегмент, что приводит к гипермобильности уретры. Исследования Y. Mushkat (1996) показали трехкратное увеличение частоты недержания мочи среди близких родственников. В дальнейшем многими авторами было замечено частое сочетание недержания мочи при напряжении с пролапсом гениталий, склонностью к грыжеобразованию, варикозной болезнью, эластозом кожи, гипермобильностью суставов. Эта закономерность позволила рассматривать данные состояния как проявление единого синдрома дисплазии соединительной ткани [3, 19]. Существует мнение, что именно у женщин с генетическим дефектом соединительнотканного профиля беременность и роды становятся провоцирующим фактором развития стрессовой инконтиненции.

Следует отметить, что в повседневной практике врач часто имеет дело не с изолированным симптомом, а с группой симптомов (сочетанием симптома недержания мочи при напряжении с никтурией, поллакиурией или затрудненным мочеиспусканием), то есть следствием сочетанных органических и функциональных нарушений.

Таким образом, возникает необходимость синдромальной оценки состояний, сопровождающихся симптомом недержания мочи при напряжении, что позволит оптимизировать лечебную тактику.

Симптом недержания мочи при напряжении, обусловленный наличием гипермобильности уретровезикального сегмента, органической сфинктерной недостаточностью проксимальной уретры и несостоятельностью мышц тазового дна, является прямым показанием к проведению хирургической коррекции.

Как известно, история хирургического лечения стрессовой инконтиненции насчитывает более 100 лет, а к настоящему времени предложено более 200 операций. С течением времени отношение к различным видам оперативных техник стало неоднозначным. Многие из ранее предложенных способов коррекции данной патологии в силу ряда обстоятельств, таких как снижающаяся эффективность, высокая травматичность, нефизиологичность, стали носить чисто исторический характер или претерпели значительные технологические изменения. Другие, наоборот, не утратили своей актуальности и в наши дни [10, 14, 29, 37]. В современной хирургии стресс-инконтиненции прослеживается тенденция перехода от абдоминальных к малоинвазивным методикам и модификациям, имеющих целью облегчение оперативной техники [6, 8, 20, 23, 26, 28, 31–33, 40].

Выбор вида оперативного лечения мочевого инконтиненции и тактики послеоперационной реабилитации, в первую очередь, должны определяться четким пониманием всех патофизиологических механизмов, реализующихся в каждом отдельно взятом случае [12]. Хирургическая коррекция гипермобильности уретровезикального сегмента, при которой происходит выход проксимальной уретры из зоны гидродинамической защиты, осуществляется проведением уретропексии различными способами [13]. Это позволяет вернуть и закрепить ее в функционально выгодной позиции, а также укрепить структуры, через которые осуществляется трансмиссия внутрибрюшного давления за счет развития послеоперационного рубца в парауретральной ткани. При синдроме дисплазии соединительной ткани, учитывая повышение способности к растяжению соединительнотканых структур, актуальным становится вопрос об использовании синтетических аллоплантов, длительно сохраняющих способность противостоять этому фактору патогенеза истинного недержания мочи при напряжении [10]. Как известно, решающая роль в осуществлении функции поддержания нормального взаиморасположения органов малого таза принадлежит латеральной порции *m. Levator ani*. Ее дисфункция ведет к развитию неосложненных форм пролапса гениталий. В то же время в формировании механизма гидродинамической защиты уретры участвует медиальная ее часть, дисфункция которой приводит к развитию стрессовой инконтиненции [9, 24]. Частое сочетание пролапса гениталий и стрессового недержания мочи, что составляет по данным разных авторов от 20 до 43%, можно объяснить несостоятельностью *m. Levator ani* в целом. В связи с этим следует подчеркнуть необходимость одновременной коррекции гипермобильности уретровезикального сегмента и синдрома недостаточности мышц тазового дна.

Важно помнить, что стресс-инконтиненция в большинстве случаев развивается у женщин позднего репродуктивного и перименопаузального возраста с осложненным гинекологическим анамнезом. Очень часто при выполнении ряда гинекологических операций (на матке, по поводу опущения стенок влагалища и т. д.) у ранее перенесших уретропексию континентных больных наступает рецидив недержания мочи при напряжении, обусловленный травматическим повреждением ранее созданных фиксирующих уретру и шейку мочевого пузыря структур [11]. Поэтому одним из принципов современного хирургического лечения недержания мочи при напряжении является комплексная оценка состояния урогенитального тракта для выбора своевременного и адекватного объема оперативного вмешательства. По результатам

отечественных авторов отмечено значительное снижение частоты рецидивов стресс-инконтиненции при использовании сочетанных хирургических методов лечения [6, 7]. Таким образом, можно говорить о том, что оперативное лечение недержания мочи при напряжении является составной частью реконструктивно-пластической хирургии тазового дна.

Поскольку симптом недержания мочи при напряжении может наблюдаться у больных с различными вариантами дисфункций мочевого пузыря и уретры, имеющийся у них органический дефект недержания мочи не всегда при коррекции приводит к полному исчезновению симптома [17]. В то же время патогенетически обоснованное и индивидуально подобранное медикаментозное лечение позволит во многих случаях избежать оперативного вмешательства. Достижения современной фармакотерапии и нейрофизиологии открыли новые возможности в лечении функциональных расстройств мочевого пузыря и уретры. Основой медикаментозного лечения дисфункций нижних мочевых путей является идентификация, локализация и определение плотности различных типов и субтипов рецепторов нижних мочевых путей. В мочевом пузыре и уретре идентифицированы мускариновые, α - и β -адренергические, пуринергические рецепторы, а также рецепторы эстрогенов, прогестерона и андрогенов [1, 30, 34, 36, 38, 42]. На сегодняшний день установлена и доказана многочисленными исследованиями роль эстрогенного дефицита в развитии фиброзномышечных дистрофий мочевого пузыря и уретры. Разработаны и применяются эффективные схемы заместительной гормональной терапии у женщин с урогенитальными расстройствами в климактерии [2, 4]. При несостоятельности уретрального сфинктера и, возможно, при нестабильности уретры, перспективным является применение агонистов α -адренорецепторов. Стимуляция α -адренорецепторов, локализованных преимущественно в области шейки мочевого пузыря и проксимальной уретры, приводит к повышению тонуса миоцитов уретральной стенки и увеличению внутриуретрального давления. В 1984 году G. Lose, P. Lindholm показали эффективность α -агониста норфенефрина (невалар ретард) у 20 женщин в возрасте от 31 до 68 лет, страдающих недержанием мочи при напряжении [25]. Однако применение α -адреномиметиков ограничивалось из-за их системного действия и развития побочных эффектов. Одним из путей решения этой проблемы стало назначение сочетанной терапии разными группами препаратов, что позволило снизить дозы используемых компонентов за счет синергизма их действия. Учитывая способность эстрогенов увеличивать плотность и повышать чувствительность α -адренорецепторов шейки мочевого

пузыря, оказалось эффективным их сочетание с α -адреномиметиками [2, 15]. При поиске альтернативных решений было обнаружено, что агонисты β_2 -адренорецепторов (кленбутерол) также увеличивают уретральный тонус [43]. Их системное действие менее выражено за счет высокой селективности β_2 -адренорецепторам мочевого пузыря. Продолжается поиск препаратов, селективных в отношении рецепторов нижних мочевых путей и в отношении субтипов этих рецепторов. При моторной форме нестабильности мочевого пузыря патогенетически обосновано применение препаратов с антихолинергическими свойствами (оксибутина гидрохлорид, толтеродин гартрат, дарифенацин) [18, 22, 27]. Их действие основано на подавлении моторной спонтанной активности детрузора. Однако использование М-холинолитиков при сенсорной форме нестабильности мочевого пузыря в большинстве случаев неэффективно [16]. В целях воздействия на сенсорный компонент рефлекса мочеиспускания предпринимаются попытки назначения α -адреноблокаторов, воздействия на пуринергические рецепторы, которым, как предполагается, принадлежит роль в регуляции механизмов сенсорной рецепции [35, 41]. Не следует забывать также о возможности влияния на центральные механизмы регуляции рефлекса мочеиспускания (трициклические антидепрессанты, транквилизаторы).

При сочетанном генезе симптома недержания мочи при напряжении фармакологическое воздействие преследует цель уменьшить влияние нарушенной моторной функции мочевого пузыря и уретры на механизм трансмиссии. В такой ситуации проведение фармакотерапии на дооперационном этапе выполняет не только лечебную, но и дифференциально-диагностическую функцию, а также является профилактикой индукции императивных расстройств в послеоперационном периоде.

Литература

1. Аль-Шукри С.Х., Кузьмин И.В. Гиперактивность детрузора и ургентное недержание мочи. — СПб., 1999.
2. Балан В.Е., Есесидзе З.Т., Гаджиева З.К. Поинципы заместительной гормональной терапии урогенитальных расстройств // Consilium medicum. — 2001. — Т. 3, № 7. — С. 332–338.
3. Буянова С.Н., Петрова В.Д., Чечнева М.А. Диагностика и лечение недержания мочи у женщин // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2002. — № 4. — С. 52–61.
4. Дьяков В.В., Годунов Б.Н., Гвоздев М.Ю. Опыт длительного применения препарата «Овестин» у женщин, страдающих расстройствами мочеиспускания в постменопаузе // Урология. — 2003. — № 1. — С. 43–45.
5. Краснополский В.И., Буянова С.Н., Петрова В.Д., Балахов В.И. Диагностика типов недержания мочи у женщин при пролапсе гениталий // Вестник Рос. ассоц. акуш.-гин. — 1999. — № 3. — С. 53–56.
6. Краснополский В.И., Буянова С.Н., Попов А.А. и др. Эндоскопические методы коррекции недержания мочи при напряжении // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. — 1997. — № 4. — С. 70–72.

7. Краснополский В. И., Буянова С. Н., Попова А. А. Абдоминальные, лапароскопические и сочетанные методы хирургического лечения недержания мочи при напряжении // Акушерство и гинекология. — 1996. — № 5. — С. 12–15.
8. Краснополский В. И., Попова А. А., Горский С. Л. и др. Возможности и перспективы малоинвазивных методов коррекции стрессового недержания мочи // Вестник Рос. ассоц. акуш.-гинеколог. — 1999. — № 3. — С. 64–67.
9. Перевертзев А. С. Клиническая урогинекология. — Харьков: «Факт», 2000.
10. Пушкарь Д. Ю., Тевлин К. Н., Годунов Б. Н. Недержание мочи у женщин: операция TVT // Consilium medicum. — 2002. — № 7. — С. 355–58.
11. Савицкий Г. А., Савицкий А. Г. Недержание мочи в связи с напряжением у женщин // СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2000.
12. Савицкий Г. А., Савицкий А. Г. О некоторых принципиальных вопросах хирургического лечения недержания мочи при напряжении у женщин // Журнал акушерства и женских болезней. — 1999. — Вып. 1. — С. 7–12.
13. Bergman A., Elia G. Three surgical procedures for genuine stress incontinence: five year follow-up of a prospective randomized study // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1995. — Vol. 173. — P. 66–71.
14. Black N.A., Downs S.H. The effectiveness of surgery for stress incontinence in women: a systematic review // Br. J. Urol. — 1996. — Vol. 78. — P. 497–510.
15. Beisland H.O., Fosberg E., Moer E. et al. Urethral sphincter insufficiency in postmenopausal females: treatment with Phenylpropanolamine and estriol separately and in combination // Urol. Int. — 1984. — Vol. 39. — P. 211–216.
16. Chai T.C., Steers W.D. Neurophysiology of micturition and continence in women // Int. Urogynec. J. — 1997. — Vol. 8. — P. 85–97.
17. Colombo M., Zanetta G., Vitobello D. et al. The Burch colposuspension for women with and without detrusor overactivity // Br. J. Urol. — 1996. — Vol. 103. — P. 225–260.
18. Engelsberger H. Intravesical instillation of Oxybutynin in women with idiopathic detrusor instability: a randomized study // Br. J. Obstet. Gynecol. — 1995. — Vol. 102, N 11. — P. 929–930.
19. Falconer C., Ekman G. et al. Decreased collagen synthesis in stress incontinence women // Obstet. Gynecol. — 1994. — Vol. 84. — P. 583–586.
20. Gittes R., Loughlin K. No-incision pubovaginal suspension for stress incontinence // J. Urol. — 1987. — Vol. 138. — P. 568–570.
21. Kurrum M.M., Bhatia N.N. Management of coexistent stress and urge urinary incontinence // Obstet. Gynecol. — 1989. — Vol. 73, N 1. — P. 4–7.
22. Kimura Y., Sasaki Y., Hamada K. et al. Mechanisms of the suppression of the bladder activity by Flavoxate // Int. Urol. — 1996. — Vol. 3, N 3. — P. 218–227.
23. Klutke C.G. Female stress incontinence in the '90s: changing concept // J. Urol. — 1996. — Vol. 156. — P. 1626–1627.
24. Wall L. Lewis. Incontinence, Prolaps, and Disorders of the Pelvic Floor // Novak's Gynecology. — Baltimore. Jonathan S. Berek, 1996. — P. 619–676.
25. Los G., Lindholm P. Clinical and urodynamic effects of Norfenefrine in women with stress incontinence // Urol. Int. — 1984. — Vol. 39. — P. 298–302.
26. Miklos J.R., Kohli N. Laparoscopic paravaginal repair plus burch colposuspension: review and descriptive technique // Эндоскопия и альтернативные подходы в хирургическом лечении женских болезней (гинекология, акушерство, урогинекология, онкогинекология) / Под ред. В. И. Кулакова, Г. В. Адамян. — М.: ПАНТОРИ, 2001. — С. 424–429.
27. Milani R., Scalabrino S. et al. Double-blind crossover comparison of Flavoxate and Oxybutynin in women affected by urinary urge syndrome // Int. Urogynec. J. — 1993. — Vol. 4. — P. 3–8.
28. Moehrer B., Carey M., Wilson D. Laparoscopic colposuspension: a systematic review // Br. J. Obstet. Gynecol. — 2003. — Vol. 110, N 3. — P. 230–235.
29. Nygaard I. E., Kreyer K. J. Complications of incontinence surgery // Int. Urogynecol. J. — 1994. — Vol. 5. — P. 353–360.
30. Ostergard D.R. Gynecologic urology and urodynamics. — Baltimore/ London.: Wilkins Company, 1980.
31. Ostrowski A. Genuine stress urinary incontinence with laparoscopic paravaginal reconstruction // J. Reprod. Med. — 1998. — Vol. 43, N 6. — P. 477–82.
32. Persson J., Wolner-Hanssen P. Laparoscopic Burch colposuspension for stress urinary incontinence: a randomized comparison of one and two sutures on each side of the urethra // Obstet. Gynecol. — 2000. — Vol. 95. — N 1. — P. 151–155.
33. Radomski S. B., Herschorn S. Laparoscopic Burch bladder neck suspension: early results // J. Urol. — 1996. — Vol. 155. — P. 515–518.
34. Rud T. The effect of estrogens and gestagens on the urethral pressure profil in urinary continent and stress incontinent women // Acta Obstet. Gynecol. Scand. — 1980. — Vol. 59. — P. 265–270.
35. Sellers D.J., Chapple C.R., Chess-Williams R. Potential therapeutic targets for the treatment of the overactive bladder // World J. Urol. — 2001. — Vol. 19, N 5. — P. 307–311.
36. Smith P., Ulmsten U. et al. Steroid hormone receptors in pelvic muscles and ligaments in women // Gynecol. Obstet. Invest. — 1990. — Vol. 30. — P. 127–30.
37. Stanton S.L. Minimally invasive surgery: competent and continent? // Int. Urogynecol. J. — 1996. — Vol. 7. — P. 305–306.
38. Strittmatter H.-J., Wischnik A. et al. Steroid hormone receptors in the lower urogenital tract // Int. Urogynec. J. — 1994. — Vol. 5. — P. 146–153.
39. Ulmsten U., Ekman G. et al. Biochemical composition of connective tissue in continent and stress incontinent females // Acta Obstet. Gynecol. Scand. — 1987. — Vol. 66. — P. 255–7.
40. Washington J.L., Somers K. Laparoscopic mesh and staple Burch colposuspension // Int. Urogynecol. J. — 2002. — Vol. 13, N 4. — P. 253–253.
41. Wein A.J. Pharmacological agents for the treatment of urinary incontinence due to overactive bladder // Expert Opin. Investig. Drugs. — 2000. — Vol. 10, N 1. — P. 65–83.
42. Yamaguchi O., Shishido K., Tamura K. et al. Evaluation of mRNAs encoding muscarinic receptor subtypes in human detrusor muscle // J. Urol. — 1996. — Vol. 156. — P. 1208–1213.
43. Yasuda K., Kawabe K. et al. A double blind clinical trial of a b2-adrenergic agonist in stress incontinence // Int. Urogynec. J. — 1993. — Vol. 3. — P. 146–151.

SYMPTOM OF STRESS INCONTINENCE: PATHOGENESIS, DIFFERENTIAL DIAGNOSIS AND TREATMENT PROBLEMS

Aylamazian E.K., Savitskiy G.A., Nlaury D.A., Sednev O.V., Ziyatdinova G.M.

■ **The summary:** The symptom of stress incontinence can be the manifestation of the organic and functional pathology of the bladder and urethra. Consequently, there is necessity of the differential approach to the choice of treatment methods. In present article, the problem of stress incontinence is discussed according to pathophysiological point of view.

■ **Key words:** stress incontinence, symptom, pathogenesis, surgical treatment, drug treatment

А.М. Савичева,
М.А. Башмакова

Лаборатория микробиологии.
Научно-исследовательский институт
акушерства и гинекологии
им. Д.О. Отта РАМН, Санкт-Петербург

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ РЕПРОДУКТИВНО ЗНАЧИМЫХ ИНФЕКЦИЙ

■ В статье представлены данные о развитии исследований в области репродуктивно значимых инфекций, выполненных в лаборатории микробиологии научно-исследовательского института акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН за последние 100 лет. Подчеркнуто важное значение микробиологических исследований в постановке диагноза генитальных, перинатальных и неонатальных инфекций. Представлены собственные данные по диагностике, эпидемиологии, особенностям клинических проявлений листериоза, токсоплазмоза, вирусных и бактериальных инфекций.

■ **Ключевые слова:** диагностика, микробиологические исследования, репродуктивно значимые инфекции

Инфекционные заболевания репродуктивных органов женщин, изучение их влияния на плод и новорожденного ребенка издавна привлекают внимание исследователей в области репродуктологии и перинатологии. Среди причин невынашивания беременности инфекционные заболевания стоят на первом месте. Перинатальные инфекции, возникающие ante-, intra- и postnatalно, представляют собой значительную часть поражений, которые могут привести к перинатальной смерти. Возбудителями этих инфекций являются микроорганизмы разных классов (простейшие, бактерии, микоплазмы, хламидии, вирусы). В подавляющем большинстве случаев пребывание возбудителя инфекции в организме матери не всегда дает определенную симптоматику. Его присутствие обнаруживают лишь при лабораторной диагностике, включающей разные микробиологические методы, направленные на выявление микроорганизма (выделение в культуре, определение антигенных фрагментов в иммуноферментном или иммунолюминесцентном анализе, определение специфических последовательностей ДНК или РНК молекулярно-биологическими методами). Серологические методы диагностики, направленные на определение специфических антител разных классов существенно дополняют сведения о наличии возбудителя в организме.

Несмотря на интенсивное изучение репродуктивно значимых инфекций, до сих пор не найдены ответы на многие вопросы, волнующие как микробиологов, так и клиницистов относительно целого ряда перинатальных и неонатальных инфекций. Вероятно, эти проблемы не будут решены в нынешнем столетии. В течение прошлого века эти вопросы интенсивно изучались. Любое воспалительное или невоспалительное заболевание репродуктивных органов, инфекции, влияющие на репродуктивную функцию женщин, состояние плода и новорожденного ребенка были в центре внимания и изучения специалистов в области клинической микробиологии. Сотрудники института акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН внесли весомый вклад в развитие учения о репродуктивно значимых инфекциях. Д.О. Отт, основатель института, высокообразованный ученый, был врачом акушером-гинекологом в высшей степени заинтересованным в развитии бактериологических исследований в акушерской клинике. В одном из своих трудов, посвященных бактериологии влагалищных выделений, он писал «Врач, не знакомый с началами бактериологии, не может считаться на высоте своего призвания». Основополагающие работы по бактериологии полового тракта и роли микроорганизмов в акушерских осложнениях после родов и после операций вели врачи-клиницисты под руководством В.А. Таранухина, Л.И. Бубличенко, В.В. Строганова.

С 1926 года (года основания лаборатории бактериологии) проводятся интенсивные исследования в области изучения нормального и патологического микробиоценоза гениталий женщин, а также инфекционных заболеваний матери, плода и новорожденного ребенка. Тесное сотрудничество с клиническими

отделениями делали эти исследования более значимыми. Первый заведующий лабораторией бактериологии выдающийся ученый, крупный вирусолог, академик АМН СССР, лауреат Государственной премии СССР А.А. Смородинцев заложил основы изучения микрофлоры влагалища в норме и при патологии, ввел понятие «коррекции нарушенного микробиоценоза», а также создал препарат «Вагозан» на основе влагалищных лактобацилл. Эти исследования были развиты, дополнены в дальнейшем профессором М.А. Башмаковой. Были разработаны основные принципы и критерии оценки микрофлоры гениталий беременных и небеременных женщин при бактериальном вагинозе, вагините, инфекциях, передаваемых половым путем. Вопросам колонизации полового тракта бактериями и роли нормальной микрофлоры в колонизационной резистентности влагалища вне беременности, во время беременности, и в послеродовом периоде были посвящены специальные работы. Была выяснена роль вагинальных коринсбактерий — обычных микроорганизмов, населяющих влагалище — в процессах становления нормального биоценоза после родов [11–13].

О защитной роли лактобацилл в противостоянии микробной агрессии было известно еще на заре развития учения о микробиоценозе влагалища. В развитие этого учения в лаборатории проведены исследования по изучению антагонистических свойств разных видов лактобацилл, выделенных из влагалища женщин. Были получены штаммы лактобацилл с высокой антагонистической активностью в отношении патогенных микроорганизмов, причастных к воспалительным заболеваниям женского полового тракта, а также штаммы с умеренно выраженными антагонистическими свойствами и штаммы без антагонистических свойств.

Большое внимание уделено исследованию профилактического и лечебного действия пробиотических препаратов, содержащих определенные производственные штаммы лактобацилл, бифидобактерий и кишечной палочки. Показано благоприятное влияние пробиотиков на течение послеродового периода [14].

В 1950-е годы интенсивно изучались инфекционные заболевания беременных женщин и их влияние на состояние плода и здоровье новорожденных. Одной из первых перинатальных инфекций, которые интенсивно стали изучаться в институте, был листериоз. В 1958 году А.П. Егорова впервые в СССР выделила возбудителя листериоза (*Listeria monocytogenes*) от погибшего новорожденного. Были разработаны условия культивирования, питательные среды, диагностикумы для серологического исследования и аллергической диагностики листериоза у беременных. В дальнейшей работе совместно с

лабораторией патологической морфологии были продолжены работы по биологии, эпидемиологии и патоморфологии листериоза, описана периодичность возникновения гнездных случаев листериоза у новорожденных, характерная для 1978–1983 годов [2]. Многочисленными исследованиями доказано, что единственным надежным методом диагностики листериоза является микробиологический. Серологические методы могут вести к ошибочному диагнозу листериоза у беременных. К сожалению, нет надежного метода диагностики латентного листериоза у беременных, хотя листериоз новорожденных — самая частая форма листериоза у людей. Абсолютное большинство заболевших новорожденных при врожденном листериозе погибает. Традиционный метод диагностики этой тяжелой инфекции плода и новорожденного ребенка используется и в настоящее время, хотя развитие новых направлений в работе лаборатории позволяет и в отношении листерий применять новейшие методы генодиагностики.

В 1966 году А.П. Егоровой опубликованы данные, касающиеся врожденного токсоплазмоза [7]. У двух погибших детей выявлены токсоплазмы в материалах головного и спинного мозга. Уже в эти годы делались выводы о необходимости «чрезвычайно осторожного и вдумчивого отношения к оценке диагностического значения РСК при токсоплазмозе», что положительные серологические реакции возможны и у здоровых людей и больных другими инфекционными заболеваниями, а также о необходимости исследования парных сывороток крови. В результате дальнейших исследований установлено, что для плода опасна первичная инвазия токсоплазм в организм матери во время беременности. Поэтому в диагностике токсоплазмоза у беременных определяющее значение имеет определение специфических IgG и IgM, а также сероконверсии этих антител. На сегодняшний день эти данные подтверждаются при использовании современного оборудования и тест-систем. В лаборатории впервые в нашей стране разработан и внедрен метод обнаружения низкоавидных антител при свежей инфекции.

Многие разработки, начатые в 60–70-е годы, продолжены в настоящее время. Это касается, например, изучения роли стрептококковой инфекции/колонизации разных локализаций у матери в развитии внутриутробной инфекции у плода и новорожденного ребенка. А.П. Егоровой изучались свойства стрептококков, выделенных у беременных женщин [8]. При этом были сделаны выводы, что наибольшую угрозу для плода создают стрептококковые очаги в мочеполовой системе независимо от их активности, т. е. при бессимптомной бактериурии. В дальнейшем эти идеи были развиты и дополнены многочисленными ис-

следованиями М.А. Башмаковой. Большое внимание было уделено исследованию роли стрептококка группы В в патологии плода и новорожденного ребенка. Были изучены параметры здорового носительства этого микроорганизма во влагалище, прямой кишке, уретре, а также причастность носительства стрептококка и стрептококкового поражения мочевыводящих путей к повторным самопроизвольным выкидышам. Примечательно при этом, что при повторных выкидышах в тканях изгнанных плодов постоянно присутствовал один и тот же серовар стрептококка группы В. Присутствие стрептококков группы В в мочеполовых путях беременных колеблется от 1,8 до 28 %. Основным резервуаром стрептококков является желудочно-кишечный тракт, а колонизация урогенитального тракта вторична и обычно бессимптомна. Заражение стрептококками группы В обычно происходит от матери во время родов, но возможна и амниотическая инфекция. Не исключается заражение ребенка госпитальным путем. Существует две формы инфекции новорожденных: ранняя и поздняя. Первая развивается в первые 48 часов жизни ребенка. Как правило, это молниеносный сепсис или септицемия. Вторая возникает позднее 7 дня жизни и протекает обычно в форме менингита. Инфицирование новорожденного ребенка стрептококками группы В обычно устанавливается по наличию этих микроорганизмов на 3–4 участках тела. При массивной колонизации (6 и более участков тела) заболевание у новорожденного протекает тяжело и заканчивается летально в первые часы жизни. При незначительной степени колонизации обычно развиваются локальные воспалительные процессы (омфалит, отит и др.). Нами установлена средняя частота колонизации влагалища беременных стрептококками группы В, равная 5 % и доказано, что в 37 % возбудитель передается плоду с развитием у новорожденных детей пневмонии, омфалита или, в тяжелых случаях, молниеносного сепсиса [9].

В настоящее время изучаются патогенные потенции стрептококков группы В с применением генетических методов. Показано наличие генов агрегации и адгезии *sspB1*, *sspB2*, расположенных на островках вирулентности в геноме этих бактерий [25].

Значение выявления бессимптомной бактериурии у беременных женщин, обусловленной как стрептококками, так и энтеробактериями, сегодня не вызывает сомнения. Начало изучения роли бессимптомной бактериурии приходится на конец 50-х, начало 60-х годов. Частый переход бактериурии в пиелонефрит беременных делает чрезвычайно важной раннюю диагностику бактериурии и назначение эффективного лечения.

В начале 70-х годов в институте стали интенсивно изучаться генитальные микоплазмы (*Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*). Питательные среды, разработанные М.А. Башмаковой, до сих пор являются лучшими для выделения этих микроорганизмов, сравнимыми по чувствительности и специфичности с аналогичными средами зарубежных производителей [1, 10]. Несмотря на многолетнее и интенсивное изучение генитальных микоплазм, до сих пор не установлено значение этих микроорганизмов в развитии воспалительных заболеваний урогенитального тракта и не доказано их влияние на состояние плода и новорожденного ребенка. У 40–70 % женщин репродуктивного возраста микоплазмы и уреоплазмы входят в состав нормального микробиоценоза влагалища. Однако известно, что именно микоплазмы (уреоплазмы) являются самыми частыми возбудителями хориоамнионита у беременных женщин. Инфекция плода и плаценты, обусловленная генитальными микоплазмами, обычно завершается спонтанным абортом или преждевременными родами. У недоношенных детей в таких случаях выявляют интерстициальную пневмонию, иногда гидроцефалию, кардиопатию. Наши многолетние наблюдения свидетельствуют о том, что наиболее серьезные нарушения, вызванные микоплазмами, наблюдаются у недоношенных детей. Дети, рожденные в срок, могут быть также колонизированы микоплазмами, однако клинических проявлений заболевания у них может не быть [3]. Современные возможности микробиологической диагностики с применением молекулярно-биологических методов позволяют выявлять микоплазмы не только в урогенитальном тракте матери или отделяемом слизистых оболочек у новорожденных, но и в околоплодных водах, хорионе, крови плода, а также проводить генотипирование выявленных уреоплазм или микоплазм.

Если в 60–70 годы самый большой процент перинатальной заболеваемости и смертности давали бактерии семейства *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonadaceae*, а также *Staphylococcus aureus*, то с начала 80-х годов ситуация стала меняться в сторону увеличения частоты инфекций у новорожденных, вызванных потенциальными возбудителями инфекций, передаваемых половым путем. Важность изучения этих заболеваний обусловлена тем, что среди их главных эпидемиологических особенностей на первом месте находится высокая поражаемость женщин в период их репродуктивного пика — в возрасте 20–30 лет.

В лаборатории уже более 20 лет ведутся исследования по изучению роли хламидий (*Chlamydia trachomatis*) в патологии женщин и новорожденных детей. В начале 80-х годов

впервые в СССР были начаты работы по изучению хламидийной инфекции в акушерстве и гинекологии. Уже в 1983 году описан первый в стране случай выделения хламидий из легких новорожденного ребенка, погибшего при явлениях внутриутробной пневмонии [18]. Особого внимания заслуживает урогенитальный хламидиоз у беременных, так как он в 70% случаев сопровождается инфицированием хламидиями новорожденных детей. Передача возбудителя ребенку возможна как при наличии, так и при отсутствии явных клинических проявлений инфекции у матери. Плод может инфицироваться как во время родов, так и антенатально. Антенатальный путь инфицирования впервые доказан нами на основании выявления хламидий у детей, извлеченных с помощью операции кесарева сечения, а также выделения возбудителя из внутренних органов антенатально погибших плодов. Среди беременных женщин, инфицированных хламидиями, 25% беременностей заканчивается неблагоприятно (преждевременные роды, самопроизвольные выкидыши, неразвивающаяся беременность). Следует особо отметить частоту перинатальной смерти детей у женщин с генитальным хламидиозом, равную 5,45% [19, 20]. За многолетний период научных исследований в области урогенитального и неонатального хламидиоза в лаборатории отработаны алгоритмы диагностики этого заболевания с применением современных методов (молекулярно-биологических — ПЦР и ПЦР в реальном времени, культуральных, иммунофлуоресцентных, серологических) [15]. Обоснована необходимость использования двух методов диагностики хламидиоза при частоте выявления *C. trachomatis* в нашем регионе, равной 5–10%, а также возможность использования для исследования в целях выявления хламидий клинических материалов, полученных неинвазивным способом (моча, отделяемого влагалища), в особенности для скринингового исследования [22, 23].

Впервые проведено генотипирование клинических изолятов *C. trachomatis*. В нашем регионе 31% изолятов относится к генотипу G, 23% — E, 15% — K и B, 8% — D.

Ученых всего мира волнуют вопросы приобретения *C. trachomatis* антибиотикорезистентности в процессе лечения. Известно, что методы определения чувствительности *C. trachomatis* к антибиотикам не стандартизированы и дают разные результаты у разных исследователей даже в условиях применения одних и тех же методик. Учитывая важность этого вопроса для практической медицины, в лаборатории была изучена чувствительность 25 клинических изолятов хламидий к широко применяемым антибиотикам в практике для лечения хламидиоза. Показана высокая частота встречаемости множественно резистентных штаммов хламидий

при определении чувствительности к антибиотикам *in vitro*. Однако сопоставление результатов антихламидийной терапии с резистентностью *in vitro* (в культуре клеток) показало отсутствие связи между неудачами лечения и резистентностью *in vitro* [16]. Мониторинг эффективности терапии хламидиоза джозамицином у 24 пациентов показал быструю элиминацию хламидий как при тестировании с помощью ПЦР, так и при культуральном исследовании. При оценке ингибиции хламидий антибиотиками разработана система на основе ОТ-ПЦР, которая может обеспечить объективную интерпретацию эффективности действия антибиотика. Впервые показано, что клинические изоляты *C. trachomatis*, устойчивые к высоким концентрациям макролидов *in vitro* имеют мутации в гене 23S рРНК, приводящие к изменению вторичной структуры пептидилтрансферного домена 23S РНК [16, 24].

Изучение вирусных инфекций, начатое А.А.Сморodinцевым еще в середине 20-х годов и в 30-е годы, продолжается до сих пор. В конце 80-х годов на основании широкомасштабного скрининга была установлена частота инфицирования женщин Санкт-Петербурга вирусом цитомегалии. Установлено, что 90,8% женщин репродуктивного возраста имеют IgG к этому вирусу, т. е. практически все женское население имеет иммунитет к этой инфекции. Следовательно, группу риска по первичной цитомегаловирусной инфекции при беременности и возможности ее передачи плоду составляют 9,2% серонегативных женщин [17]. В эти же годы впервые в стране нами был разработан и применен метод обнаружения вируса цитомегалии с помощью полимеразной цепной реакции, который с годами был усовершенствован в связи с появлением новых тест-систем и современного оборудования [6]. Применение метода ПЦР в реальном времени для диагностики цитомегалии позволяет не только с наибольшей долей вероятности правильно поставить диагноз, но и, определив количество вируса, проводить мониторинг терапии этого серьезного заболевания [5]. Исследования по цитомегаловирусной инфекции показали, что рациональное использование серологических методов с выявлением специфических IgG и IgM с определением авидности IgG в сочетании с молекулярно-биологическими методами позволяет обеспечить своевременную и точную диагностику цитомегалии у беременных и новорожденных.

В последнее десятилетие интенсивно изучается папилломавирусная инфекция и ее роль в развитии неопластических процессов шейки матки. Установлена частота выявления вирусов папилломы человека высокого онкогенного риска при наличии у женщин инфекций, передаваемых половым путем (94,9%), при разви-

тии ЦИН-II (93,3%), при ЦИН-III (*Ca in situ*) — 100%. Наиболее важным для диагностики и выявления вирусов папилломы человека высокого онкогенного риска является использование стандартизованных систем, таких как система гибридной ловушки [4, 21]. В целях прогноза папилломавирусной инфекции разработана система определения физического статуса ВПЧ с определением эписомальных и интегрированных генов.

Современный этап развития учения о репродуктивно значимых инфекциях состоит в изучении различных стадий инфекционного процесса (от латентной до персистирующей), выявлении маркеров возбудителей, обусловивших то или иное течение заболевания, а также на основании углубленного изучения генетических структур микроорганизмов, составлении прогноза течения или исхода той или иной инфекции. Этому в большой степени способствует современное автоматизированное оборудование лаборатории, участие в научно-исследовательской работе коллег из Швеции (Уппсальский университет), создание системы контроля качества лабораторной диагностики.

Таким образом, прогресс в развитии клинической микробиологии за последние 100 лет, преемственность поколений, сложившаяся «школа» клинической микробиологии в акушерстве и гинекологии, энтузиазм и самоотдача сотрудников позволили многие вопросы репродуктивно значимых инфекций поставить впервые и решить на самом высоком уровне.

В связи с тем что большинство инфекций, относящихся к репродуктивно значимым, протекают чаще всего бессимптомно, значение микробиологических методов в диагностике этих заболеваний является первостепенным. Учитывая значительный процент гипердиагностики по ряду урогенитальных инфекций сегодня крайне необходимо создание стандартов лабораторных методов диагностики, разработка алгоритмов исследования, направленных на выявление того или иного возбудителя. Для правильной постановки диагноза при одних инфекциях необходимо использование только культуральных методов, других — только серологических, третьих — используется сочетание разных методов. Лишь тесный контакт клиницистов с микробиологами поможет правильно выбрать стратегию в отношении каждого конкретного заболевания. А это большой залог успеха в укреплении здоровья населения и получении здорового потомства.

Литература

1. Башмакова М.А. Микоплазма-инфекция матери и плода в генезе невынашивания беременности. — Дисс. док. мед. наук. — Л., 1972 — 325 с.
2. Башмакова М.А., Калашникова Е.П. Врожденный листериоз // Акушерство и гинекология. — 1983. — № 4. — С. 58–61.
3. Башмакова М.А. Микоплазменные инфекции генитального тракта человека // Вестник АМН СССР. — 1991. — № 6. — С. 13–16.
4. Башмакова М.А., Савичева А.М. Папилломавирусная инфекция // Медицинская книга. — Изд. НГМА, 2002, 20 с.
5. Башмакова М.А., Савичева А.М. Новейшие методы молекулярно-биологической диагностики генитальных инфекций // Журнал акушерства и женских болезней — 2003. — Вып. 1. — Т. III. — С. 78–82.
6. Виноградская Г.Р., Горышин И.Ю., Новикова Л.Н., Лауталов О.В., Башмакова М.А., Берлин Ю.А., Цинзерлинг В.А., Шварц Е.И., Ланцов В.А. Полимеразная цепная реакция (ПЦР) для диагностики вирусной инфекции: цитомегаловирус человека // Биополимеры и клетка. — 1991. — № 3. — С. 31–35.
7. Егорова А.П. Реакция связывания комплемента в диагностике токсоплазмоза // Советская медицина. — 1966. — № 3. — С. 54–59.
8. Егорова А.П., Терентьева Т.А., Степанова Г.Н. Стрептококковая инфекция матери и плода // Вопросы охраны материнства и детства. — 1972. — № 5. — С. 65–68.
9. Защипорская С.Л., Башмакова М.А., Калашникова Е.П. Генерализованная инфекция плода и новорожденного, вызванная стрептококком группы В // Вопросы охраны материнства и детства. — 1987. — № 11. — С. 60–62.
10. Лабораторная диагностика микоплазмоза у людей. Методические рекомендации // Составители: Лисин В.З., Потепенко Л.Б., Румель Н.Б., Трезоровский С.В., Горина Л.Т., Раковская И.З., Башмакова М.А., Кругликов В.Т., Лаврентьева Н.Т. — Л., 1988.
11. Мартикийнен З.М., Чуранова З.Н. Биохимическая дифференциация коринебактерий женского мочевого тракта // Клиническая лабораторная диагностика. — 1992. — № 3–4. — С. 4–6.
12. Мартикийнен З.М., Савичева А.М. Коринебактерии в ранний послеродовой период // Акт. вопр. физиологии и патологии репродуктивной функции женщины. — Материалы XXIII научной сессии НИИАГ под ред. Э.К. Айламазяна. — СПб., 1994. — С. 135–137.
13. Мартикийнен З.М. Коринебактерии, обнаруженные при кольпитах и вульвовагинальных осложнениях // Клиническая лабораторная диагностика — 1995. — № 4. — С. 45–48.
14. Мартикийнен З.М., Деркач О.И., Головачева С.Н., Защипорская С.Л., Рыбина Е.В., Омелянюк Е.В., Корольков А.М., Савичева А.М. Формирование вагинального микробиоценоза в послеродовом периоде при использовании различных антибиотических препаратов // Журнал акушерства и женских болезней — СПб., 2001. — Вып. 1. — Т. X-XI. — С. 58–61.
15. Методические материалы по диагностике, лечению и профилактике наиболее распространенных инфекций, передаваемых половым путем: Методическое пособие // М.М. Антонов, Г.Р. Аравийская, Т.В. Беляева, М. Домейка, Н.Г. Павлова, А.М. Савичева, Т.С. Смирнова, Е.В. Соколовский. — ООО «Издательство Н-Л», 2002. — 111 с.
16. Мисюрин О.Ю., Шипицына Е.В., Лазарев В.Н., Савичева А.М., Говорун В.М. Применение ОТ-ПЦР для тестирования чувствительности *Chlamydia trachomatis* к антибиотикам // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2002. — Т. 133. — С. 357–360.
17. Новикова Л.Н., Башмакова М.А., Виноградская Г.Р., Горышин И.Ю., Ланцов В.А. О современных методах диагностики цитомегалии // Акт. вопр. физиол. и патол. репрод. функции женщин / Матер. XX науч. Сессии НИИАГ им. Д.О. Отта под ред. Э.К. Айламазяна — 1991 — С. 101–103.
18. Савичева А.М., Калашникова Е.П., Полякова Г.П. Внутриутробная пневмония, вызванная хламидиями // Акушерство и гинекология. — 1983. — № 1. — С. 46–48.

19. Савичева А.М., Милорадович В.М., Пекер В.Е., Башмакова М.А. Клиника, диагностика и лечение урогенитального хламидиоза // Акушерство и гинекология — 1989. — № 7. — С. 74–78.
20. Савичева А.М., Башмакова М.А. Урогенитальный хламидиоз у женщин и его последствия. — Медицинская книга. Изд. НГМА, 1998. — 181 с.
21. Шаймарданова Г.И., Савичева А.М., Максимов С.Я. Клинические проявления папилломавирусной инфекции у женщины // Журнал акушерства и женских болезней — СПб., 2001. — Вып. 2 — Т. XLX. — С. 14–19.
22. Шалепо К.В., Шипицына Е.В., Савичева А.М., Домейка М. Сравнение методов лабораторной диагностики урогенитальных инфекций, вызываемых *Chlamydia trachomatis* // Журнал акушерства и женских болезней. — 2001. — Вып. 4 — Т. LI. — С. 77–82.
23. Шалепо К.В., Шипицына Е.В., Савичева А.М., Домейка М. Обнаружение *Chlamydia trachomatis* в различных клинических материалах урогенитального тракта // Журнал акушерства и женских болезней. — 2002 — Вып. 1 — Т. LI. — С. 95–100.
24. Шипицына Е.В., Савичева А.М. Устойчивость *Chlamydia trachomatis* к антибиотикам // Журнал акушерства и женских болезней. — СПб, 2002. — Вып. 4. — Т. LI. — С. 77–83.
25. Suvorov A., Grabovskaya K., Savicheva A., Ferretti J. Distribution of *ssB* gene homologues among virulent GBS

strains // Functional Gram-positive Microorganisms. — 22–27 June, 2003. — P. 171.

THE MICROBIOLOGICAL INVESTIGATIONS IN THE DIAGNOSTICS OF INFECTIONS AFFECTING HUMAN REPRODUCTION

Savicheva A.M.,
Bashmakova M.A.

■ **The summary:** In the article there are data concerning the development of research activity in the field of reproductive tract infections fulfilled at the laboratory of microbiology, the D.O.Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, for last one hundred years. The importance of microbiological investigations in diagnosing genital, perinatal and neonatal infections is underlined. Own data on diagnostics, epidemiology, clinical manifestations of listeriosis, toxoplasmosis, viral and bacterial infections are present in the article.

■ **Key words:** microbiological investigations, infections of reproduction, diagnostics

Н.Г. Кошелева, Л.Б. Зубжицкая,
О.Н. Аржанова, О.В. Тышкевич,
Ю.Л. Громыко, Т.Н. Шляхтенко
Т.А. Плужникова,
Е.А. Шаповалова

Научно-исследовательский институт
акушерства и гинекологии
им. Д.О. Отта РАМН, Санкт-Петербург

СИСТЕМА ГЕМОСТАЗА И ИММУНОМОРФОЛОГИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ ПЛАЦЕНТЫ ПРИ НАЛИЧИИ В ПЛАЗМЕ КРОВИ АНТИФОСФОЛИПИДНЫХ АНТИТЕЛ С УЧЕТОМ ИХ КЛАССА И ИСХОДА БЕРЕМЕННОСТИ

■ Проведено комплексное исследование системы гемостаза у 197 женщин с привычным невынашиванием беременности. Из них изучение состояния плаценты иммуноморфологическим методом проведено у 41 женщины и у 52 женщин определено наличие аутоантител к β_2 -ГП-1 в плаценте. Независимо от класса АФА выявлена гиперактивация тромбоцитарного компонента, которая значительно усиливается с началом беременности и прогрессирует с ростом гестации. Установлена достоверная связь между исходом беременности и степенью активности кровяных пластинок. Обнаружено отсутствие влияния аКЛ на плазменно-коагуляционное звено гемостаза. Циркуляция ВА сопровождалась признаками гиперкоагуляции. Во всех исследованных группах установлено угнетение фибринолиза. При иммуноморфологическом исследовании плацент выявлено большее отложение ПИК при ВА и β_2 -ГП-1, связанном с аКЛ.

■ **Ключевые слова:** гемостаз, иммуноморфология, антитела, антифосфолипид, гиперкоагуляция

В последнее время все большее внимание ученых привлекает антифосфолипидный синдром (АФС), который в значительной степени увеличивает как материнскую, так и перинатальную смертность [2–4]. Однако исследованию гемостаза при циркуляции антифосфолипидных антител (АФА) у беременных женщин уделяется недостаточное внимание. Вместе с тем изучение тромбоцитарного звена гемостаза при беременности представляет особый интерес, так как тромбоциты осуществляют регуляцию кровотока в микроциркуляторном русле [1, 5].

Для прогнозирования осложнений беременности и ее возможных исходов должно быть четкое представление о функционировании системы гемостаза при наличии АФА разных классов в сопоставлении с морфологическими изменениями в плаценте.

Целью работы явилось изучение системы гемостаза и иммуноморфологического состояния плаценты при наличии в плазме крови АФА с учетом их класса и исхода беременности.

Материалы и методы исследования: были обследованы 197 женщин с привычным невынашиванием беременности. Иммуноморфологическое исследование биоптатов плаценты проведено у 20 здоровых беременных женщин и у 41 женщины с учетом класса АФА (аКЛ/ВА). У 52 женщин изучалось наличие аутоантител к β_2 -ГП-1. Возраст обследуемых женщин находился в пределах от 20 до 42 лет.

Анализ соматической патологии показал, что у женщин с наличием АФА детские инфекции встречались в 3 раза чаще и в 10 раз чаще наблюдались аллергические реакции по сравнению с женщинами без аутоантител. У женщин с наличием волчаночного антикоагулянта (ВА) в 1,5 раза чаще, чем при антикардиолипиновых антителах (аКЛ) диагностировалась тиреоидная патология, в 3 раза чаще ожирение и ВСД по гипертоническому типу. Варикозная болезнь при циркуляции ВА встречалась в 7 раз чаще по сравнению с аналогичным показателем при аКЛ ($18,5 \pm 7,5$ и $2,4 \pm 2,3\%$ соответственно).

У $2/3$ женщин с АФА выявлена высокая частота хронических воспалительных заболеваний половых органов. При циркуляции ВА они встречались в $74,1 \pm 8,4\%$ случаев, что в 1,3 раза чаще, чем при наличии аКЛ ($59,5 \pm 7,6\%$).

Процент самопроизвольных аборт в анамнезе у женщин с АФА достоверно превышал в 1,6 раза аналогичный показатель у женщин без АФА и составил $23,6 \pm 3,3\%$. При этом частота спонтанных абортов при аКЛ была $28,9 \pm 4,9\%$, при ВА — $18,3 \pm 4,9\%$. Отмечен также значительный процент неразвивающейся беременности, составляющий $40,0 \pm 6,3\%$ при наличии ВА, что в 2 раза чаще по сравнению с аналогичным показателем при аКЛ ($20,5 \pm 4,4\%$).

Выявление аКЛ осуществляли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием *Anti-Phospholipid Screen with*

human B2-Glycoprotein I as cofactor (OR GenTec Diagnostica GmbH — Германия).

Биохимическая активность ВА определялась по фосфолипидзависимым тестам коагуляции (АПТВ 1:20 и ПВ 1:500).

Для иммуноморфологического и гистологического исследования последов брали образцы тканей центральной и периферической частей плаценты. Криостатные срезы плаценты обрабатывались специфическими иммунными сыворотками с использованием методов прямой и непрямой иммунофлюоресценции. Параллельно проводили гистологическое исследование плаценты по общепринятой методике.

β_2 -ГП-1 определяли методом флуоресцирующих антител в непрямой модификации с использованием сывороток крови обследуемых женщин, тестированных на наличие антител к кардиолипину на бычьем сердце.

Комплексное изучение свертывающей системы крови включало: исследование сосудисто-тромбоцитарного и плазменно-коагуляционного звена системы гемостаза. Кроме того, исследовалась активность фактора VIII и общая фибринолитическая активность плазмы, а также ингибиторов фибринолиза.

Статистическая обработка данных проводилась по программе Excel 5,0.

Результаты исследования

Для оценки степени риска тромботических осложнений при беременности было проведено комплексное исследование системы гемостаза у небеременных женщин. Выявлено достоверное увеличение в крови числа активных форм тромбоцитов от $16,9 \pm 0,4$ ($p < 0,001$) при аКЛ до $19,6 \pm 0,4$ ($p < 0,001$) при ВА. Факт инициации тромбоцитарного звена подтверждался достоверным увеличением числа тромбоцитов, вовлеченных в агрегаты до $7,9 \pm 0,1$ ($p < 0,01$) при аКЛ и до $8,4 \pm 0,2$ ($p < 0,01$) при ВА. Изучение плазменно-коагуляционного звена у этих женщин показало отсутствие достоверных изменений показателей общих скрининговых тестов при аКЛ. Циркуляция ВА сопровождалась достоверным удлинением времени свертывания крови до $9,6 \pm 0,6$ мин ($p < 0,05$) и индекса АПТВ до $1,05 \pm 0,03$ % ($p < 0,01$). Одновременно отмечалось и укорочение ПТИ до $91,5 \pm 0,5$ % ($p < 0,05$). При этом концентрация фибриногена в плазме достоверно превышала нормальные показатели в 1,2 раза.

Исследование фибринолитической активности крови выявило достоверное угнетение фибринолиза у всех женщин с АФА.

Изучение сосудисто-тромбоцитарного звена во время гестации обнаружило у всех женщин с АФА и неблагоприятным исходом беременности уже в I триместре значительное повыше-

ние адгезивно-агрегационных свойств тромбоцитов в 2 и более раз при аКЛ и почти в 3 раза при ВА на фоне достоверного снижения их числа в венозной крови (табл. 1, 2).

Исследование индуцированной агрегационной активности кровяных пластинок подтвердило гиперактивацию тромбоцитарного компонента гемостаза у всех женщин с наличием АФА. При этом степень агрегационной активности была максимальной при циркуляции ВА и неразвивающейся беременности. Значимое увеличение ристомин-агрегации еще раз подтверждает наличие выраженных нарушений в микроциркуляторном русле при наличии в кровотоке АФА, с большей степенью нарушений при циркуляции ВА (табл. 2).

Повышение гемостатической активности тромбоцитов приводит к запуску коагуляционного каскада и, как следствие, развитию гиперкоагуляционного синдрома.

Циркуляция аКЛ при неразвивающейся беременности сопровождалась достоверным увеличением — ПТИ и укорочением индекса АПТВ, что свидетельствует о повышении активности прокоагулянтного звена системы гемостаза. О склонности к гиперкоагуляции в этой группе беременных свидетельствовало и достоверное нарастание фибриногена в плазме ($p < 0,05$), которое имело место и при преждевременных родах (табл. 1).

При анализе коагулометрических показателей у беременных с наличием ВА отмечалось достоверное удлинение времени свертывания венозной крови в среднем на 24,0% и индекса АПТВ в среднем на 20% во всех исследуемых группах. Достоверным было увеличение концентрации фибриногена, достигая $4,5 \pm 0,1$ г/л при неразвивающейся беременности.

Исследование общей фибринолитической активности крови установило статистически значимое угнетение фибринолиза во всех исследованных группах. При исходе беременности в срочные роды и наличии АФА независимо от их класса достоверных отличий от здоровых беременных не было.

Сравнительная оценка состояния сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза в I и последующих триместрах беременности показала, что выявленные нарушения во всех звеньях системы гемостаза в I триместре беременности прогрессировали с ростом гестации, усиливая тем самым тромботическую тенденцию. При этом более выраженные нарушения были отмечены при циркуляции ВА и исходе беременности в преждевременные роды.

Иммуноморфологическое исследование плаценты показало, что при наличии в плазме крови АФА фиксированные иммунные комплексы, включающие С3-фракцию комплемента, указывающего на патогенность иммунного комплек-

са (ПИК), выявлялись в большом проценте наблюдений как в центральной, так и в периферической областях плаценты, особенно при исходе беременности в преждевременные роды и достигало 100% при самопроизвольном аборте и неразвивающейся беременности (табл. 3).

и IgA при срочных и преждевременных родах существенно не различался.

При циркуляции ВА максимальные цифры IgM в плаценте имели место при преждевременных родах в центральной ее части (80%), а IgA — в периферической части плаценты (40%).

Таблица 1

Показатели гемостаза в I триместре при различных исходах беременности у женщин с аКЛ

Показатели	Здоровые беременные	Неразвивающаяся беременность	Самопроизвольный аборт	Преждевременные роды	Срочные роды
Тг в венозной крови, $10^9/\text{л}$	$244,0 \pm 13,2$	$198,3 \pm 4,5^{**}$	$197,5 \pm 12,6^{**}$	$203,2 \pm 9,1^{**}$	$220,0 \pm 7,1$
Сумма активных форм тромбоцитов, %	$12,8 \pm 0,5$	$28,6 \pm 2,5^{***}$	$27,1 \pm 1,4^{**}$	$23,3 \pm 1,0^{***}$	$17,2 \pm 0,8^{***}$
Число тромбоцитов, вовлеченных в агрегаты, %	$6,8 \pm 0,4$	$11,04 \pm 1,1^{**}$	$11,2 \pm 0,5^{***}$	$10,3 \pm 0,1^{***}$	$8,1 \pm 0,4^{**}$
Агрегация тромбоцитов с ристомиином, %	$94,1 \pm 2,6$	$137,3 \pm 5,9^{***}$	$134,7 \pm 1,9^{***}$	$126,4 \pm 6,0^{***}$	$119,5 \pm 1,7$
Время свертывания крови, мин	$7,4 \pm 0,4$	$6,93 \pm 0,07$	$6,97 \pm 0,5$	$7,0 \pm 0,1$	$6,9 \pm 0,1$
ПТИ, %	$102,5 \pm 1,6$	$106,7 \pm 0,9^*$	$105,3 \pm 0,04$	$104,3 \pm 1,3$	$102,6 \pm 0,6$
АПТВ-индекс, %	$1,0 \pm 0,01$	$0,95 \pm 0,02^*$	$0,93 \pm 0,04$	$0,96 \pm 0,03$	$0,97 \pm 0,05$
Фибриноген, г/л	$3,4 \pm 0,1$	$3,8 \pm 0,2^*$	$3,6 \pm 0,3$	$3,9 \pm 0,2^*$	$3,5 \pm 0,1$
Фибринолитическая активность, %	$7,0 \pm 0,5$	$5,1 \pm 0,5^{**}$	$5,9 \pm 0,1^*$	$5,8 \pm 0,3^*$	$5,9 \pm 0,4$

* — $p < 0,05$,
 ** — $p < 0,01$,
 *** — $p < 0,001$ между контрольной и каждой из сравниваемых групп.

Среди классов иммуноглобулинов при наличии аКЛ и исходе беременности в срочные роды IgM выявлялся в наименьшем числе наблюдений (14,3%) в периферической части плаценты. Частота обнаружения IgM при преждевременных родах составила 37,5% в обеих частях плаценты. Процент обнаружения IgG

IgG при преждевременных родах обнаруживался в большей половине случаев как в центральной, так и в периферической части плаценты (77,8 и 66,7% соответственно). При исходе беременности в срочные роды процент выявления данного компонента иммунного комплекса в обеих частях плаценты составил 60%.

Таблица 2

Показатели системы гемостаза в I триместре различных исходов беременности при наличии ВА

Показатели	Здоровые беременные	Неразвивающаяся беременность	Самопроизвольный аборт	Преждевременные роды	Срочные роды
Тг в венозной крови, $10^9/\text{л}$	$244,0 \pm 13,2$	$186,7 \pm 6,8^{**}$	$185,0 \pm 8,9^{**}$	$181,0 \pm 12,3^{***}$	$193,8 \pm 10,8^{**}$
Сумма активных форм тромбоцитов, %	$12,8 \pm 0,5$	$36,1 \pm 0,2^{***}$	$29,8 \pm 2,5^{***}$	$24,7 \pm 0,5^{***}$	$18,1 \pm 0,5^{**}$
Число тромбоцитов, вовлеченных в агрегаты, %	$6,8 \pm 0,4$	$14,7 \pm 0,3^{***}$	$12,1 \pm 0,7^{***}$	$10,8 \pm 0,3^{***}$	$8,7 \pm 0,1^{***}$
Агрегация тромбоцитов с ристомиином, %	$94,1 \pm 2,6$	$155,3 \pm 5,8^{***}$	$143,3 \pm 8,2^{***}$	$121,2 \pm 0,7^{***}$	$125,2 \pm 3,4^{***}$
Время свертывания крови, мин	$7,4 \pm 0,4$	$9,3 \pm 0,3^{**}$	$9,1 \pm 0,6^*$	$8,8 \pm 0,5^*$	$8,9 \pm 0,2^{**}$
ПТИ, %	$102,5 \pm 1,6$	$96,5 \pm 0,6^*$	$98,7 \pm 0,9$	$100,5 \pm 1,3$	$101,8 \pm 0,8$
АПТВ-индекс, %	$1,0 \pm 0,01$	$1,15 \pm 0,07^*$	$1,2 \pm 0,01^{***}$	$1,1 \pm 0,01^{***}$	$1,14 \pm 0,01^*$
Фибриноген, г/л	$3,4 \pm 0,1$	$4,1 \pm 0,3^*$	$3,9 \pm 0,2^*$	$3,8 \pm 0,1^{**}$	$3,6 \pm 0,1$
Фибринолитическая активность, %	$7,0 \pm 0,5$	$4,4 \pm 0,7^{**}$	$4,6 \pm 0,5^{**}$	$5,6 \pm 0,4^*$	$6,2 \pm 0,2$

* — $p < 0,05$,
 ** — $p < 0,01$,
 *** — $p < 0,001$ между контрольной и каждой из сравниваемых групп.

Таблица 3

Состав ПИК при разных классах антифосфолипидных антител с учетом исхода беременности

Класс аутоантител		Содержание ПИК				
		Фибриноген	С3-фракция	IgA	IgM	IgG
норма		6,06±4,15	13,04±7,02	5,0±4,87	15,0±7,98	75,0±9,68
Срочные роды						
АКЛ	Ц	64,3±12,8	57,1±13,2	42,9±13,2	28,6±12,1	35,7±12,8
	П	64,3±12,8	50,0±13,4	35,7±12,8	14,3±9,4	42,9±13,2
ВА	Ц	88,9±10,5	77,8±13,9	22,2±13,9	55,6±16,6	60,0±21,9
	П	88,9±10,5	77,8±13,9	22,2±13,9	33,3±15,7	60,0±21,9
Преждевременные роды						
АКЛ	Ц	87,5±11,7	100	37,5±17,1	37,5±17,1	50,0±17,7
	П	87,5±11,7	87,5±11,7	37,5±17,1	37,5±17,1	37,5±17,1
ВА	П	80,0±17,9	80,0±17,9	20,0±17,9	80,0±17,9	77,8±13,9
	П	100	80,0±17,9	40,0±21,9	60,0±21,9	66,7±15,7
Самопроизвольный аборт + неразвивающаяся беременность						
АКЛ	Ц	100	100	80,0±17,9	60,0±21,9	100
	П	100	100	60,0±21,9	80,0±17,9	100

Ц — центральная часть плаценты;

П — периферическая часть плаценты.

При исходе беременности в самопроизвольный аборт и неразвивающуюся беременность процент выявления иммунологических депозитов был максимальным во всех областях плаценты по сравнению со срочными и преждевременными родами.

Процент обнаружения фибриногена в плаценте был наибольшим при самопроизвольном аборте и неразвивающейся беременности и наличии АКЛ (100%), минимальное его количество отмечалось в плацентах женщин с АКЛ и исходом беременности в срочные роды (64,3%).

Кроме того, в последах женщин с АФА при неблагоприятных исходах беременности наблюдалась наибольшая интенсивность специфического свечения в области отложения патогенных ИК, что указывало на большую степень повреждения тканей.

Специальное изучение наличия кофактора β_2 -ГП-1 в плацентах 72 женщин обнаружило его в составе ИК в 78% случаев. Кроме того, выявлена прямая зависимость между интенсивностью специфического свечения АКЛ в плаценте и титром β_2 -ГП-1, связанного с АКЛ (β_2 -ГП-1 с АКЛ) в плазме крови беременных.

Таким образом, проведенное комплексное исследование состояния системы гемостаза у небеременных женщин с наличием АФА позволило установить выраженные изменения в сосудисто-тромбоцитарном звене гемостаза, особенно при ВА, характеризующиеся несвоевременной к сроку беременности гиперагрегацией

кровяных пластинок, ведущей к блокаде микроциркуляторного русла. С наступлением беременности активность тромбоцитарного компонента гемостаза значительно усиливается, достигая максимальных значений при циркуляции ВА и исходе настоящей беременности в неразвивающуюся. Указанные изменения в тромбоцитарном звене при циркуляции АФА были статистически достоверны и объясняются активирующим действием АФА на кровяные пластинки [1–3]. Приведенные результаты подтверждают прямой проагрегантный эффект АФА. Повышение морфофункциональной активности тромбоцитов с ранних сроков беременности можно рассматривать как маркер возможных осложнений беременности и/или неблагоприятного ее исхода и требует их профилактики до беременности.

Анализ коагулометрических показателей у небеременных женщин обнаружил отсутствие влияния АКЛ на плазменно-коагуляционное звено гемостаза, в то время как циркуляция ВА сопровождалась признаками гиперкоагуляции. В результате полученных данных у небеременных женщин изменение показателей общих скрининговых тестов (ПТИ, индекс-АПТВ) у беременных при АКЛ следует рассматривать как следствие повышения гемостатической активности тромбоцитов. Гиперкоагуляция при ВА обусловлена не только прямым проагрегантным эффектом аутоантител, но и функциональным нарушением эндотелия сосудов.

Высокая частота обнаружения β_2 -ГП-1 с аКЛ на мембранах трофобласта и эндотелия сосудов плаценты у женщин с неблагоприятными исходами беременности в местах локализации иммунных комплексов свидетельствует о роли этого белка в развитии патологических процессов в плацентарной ткани, способствующих развитию плацентарной недостаточности [6–8].

Длительная гиперактивация иммунной системы у женщин с АФА приводит к дисфункции составляющих ее компонентов, образованию ПИК с нарушением их клиренса и активации системы комплемента на ограниченном участке кровяного русла. Кроме того, активные иммунные комплексы способствуют активации тромбоцитарного звена гемостаза и секреции кровяными пластинками мощного вазоконстриктора тромбоксана. Начавшиеся патологические процессы, в свою очередь, потенцируют повреждения сосудистой стенки и снижение ее тромбрезистентности.

Литература

1. Громыко Г.Л. Роль антифосфолипидного синдрома в развитии акушерских осложнений // Журн акуш. и женских болезней. — 1997. — № 1. — С 49–54.
2. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Гениевская М.Г., Долгушина Н.В. и др. Антифосфолипидный синдром в акушерской практике. — М., 2000.
3. Макацария А.Д., Мищенко А.Л., Бицадзе В.О., Маров С.В. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови в акушерской практике. — Триада-Х, 2002. — 496 с.
4. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. — М.: Триада-Х, 2000. — 304 с.
5. Шитикова А.С. Тромбоцитарный гемостаз // СПб., 2000. — 227 с.
6. Kaike T., Mastunta E. β_2 -glycoprotein 1 as cofactor and antiphospholipid syndrome // J. Med. Sci. — 1997. — N 33. — P. 225–238.
7. Salafia C.M., Parke A.L. Placental pathology in systemic lupus erythematosus and phospholipid antibody syndrome // Rheum. Dis. Clin. North. Am.— 1997, Feb.— N 21 (1).— P. 85–97.
8. Salafia C.M., Cowchock F.S. Placental pathology and antiphospholipid antibodies a descriptive study // Am. J. Perinatol. — 1997, Sep. — N 14(8). — P. 435–441.

HEMOSTASIS SYSTEM AND IMMUNOMORPHOLOGIC STATE OF PLACENTA UNDER PRESENCE OF ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODIES IN PLASMA WITH CONSIDERATION OF THEIR CLASS AND PREGNANCY OUTCOME

Kosheleva N.G., Zubzhitskaia L.B., Arzhanova O. N., Tyshkevich O.V., Gromyko Yu. L., Shlyakhtenko T.N., Pluzhnikova T. A., Shapovalova E.A.

■ **The summary:** The present study was undertaken to investigate hemostasis system of 197 women with recurrent miscarriage: Analysis placentas by immunomorphology are studied of 41 women and of 52 women with autoimmune antibodies to β_2 -glycoprotein-1 (β_2 -GPI) in placenta. There was exposed hyperactivation platelets blood of all women with antiphospholipid antibodies irrespective of groups with significantly was increased at the beginning of pregnancy and progressed with growing gestation. As result of investigation it is determined certain connection between outcome of pregnancy and activation degree platelets blood in vasculars. Was found absence influence anticardiolipin antibodies (aCL) on plasmocoagulative link hemostasis. The circulation of lupus anticoagulant (LA) was accompanied indication of hypercoagulation. In all research groups was determined significant oppression of fibrinolysis. Analysis placentas by immunomorphology was determined significantly tissue damages with LA and β_2 -GPI-dependent aCL.

■ **Key words:** hemostasis, immunomorphology, antibodies, antiphospholipid, hypercoagulation

Н.Н. Константинова,
Н.Г. Павлова

РАЗВИТИЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ ОБ УНИВЕРСАЛЬНЫХ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ РЕАКЦИЯХ В ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ СИСТЕМЕ МАТЬ—ПЛАЦЕНТА—ПЛОД

Лаборатория физиологии
и патологической физиологии плода.
Научно-исследовательский институт
акушерства и гинекологии
им. Д.О. Отта РАМН, Санкт-Петербург

■ В статье обсуждаются развитие представлений о функциональной системе мать—плацента—плод и патогенетические механизмы гемодинамических реакций, развивающихся в ней на протяжении беременности.

■ **Ключевые слова:** функциональная система мать—плацента—плод, гемодинамика, адаптивные реакции

Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН с момента своего основания занимал видное место не только в практике родовспоможения и лечения больных женщин, но и в организации и проведении научных исследований. Профессор Д.О. Отт большое внимание уделял организации экспериментальных исследований в области физиологии и сам принимал в них участие.

С момента создания Института в нем уже была организована экспериментальная лаборатория. С 1938 года лабораторией стала заведовать профессор Н.Л. Гармашева, и вскоре лаборатория была переименована сначала в лабораторию нормальной и патологической физиологии, а затем — физиологии и патологической физиологии плода.

С 1946 года отчетливо определились основные направления исследований, посвященных разработке как фундаментальных проблем, так и решению практических задач перинатологии. С 1946 года начато систематическое изучение физиологии и патологии беременности, а с начала 50-х годов — функциональных взаимоотношений организмов матери и плода. Были разработаны методы острых и хронических опытов, позволяющие одновременно регистрировать различные функции матери и плода. С 1950 года начала развиваться клиническая патофизиология. Это направление исследований определилось в связи с тем, что в лаборатории был сконструирован первый в мире фонокардиограф для матери и плода. С помощью этих исследований были заложены основы кардиологии плода и функциональной диагностики нарушений его жизнедеятельности. Одновременная кардиотокография и актография плода позволила изучать взаимодействие его сердечной деятельности и двигательной активности (моторно-кардиальный рефлекс), характеризующей способность головного мозга плода к интеграции процессов в единый функциональный комплекс, который, в последствии, был использован в зарубежных исследованиях и получил название «нестрессовый тест».

Оценка функционального состояния центральной нервной системы плода производится и по характеристике становления отдельных фаз цикла активность—покой (прообраза цикла бодрствование—сон), продолжительность и характер которых определяется гестационным возрастом плода и функциональным состоянием его ЦНС. Эти данные послужили основанием для начала исследований по одной из фундаментальных проблем перинатологии — неврологии плода [8, 13].

В 1978 году в лаборатории был организован кабинет ультразвуковой диагностики. В настоящее время он стал отделением, оснащенным современной ультразвуковой диагностической аппаратурой. Внедрение ультразвуковых приборов, позволяющих получить объективную информацию о нормальном развитии органов и систем плода, отклонении от нормы в их развитии, позволил расширить многие представления о патогенезе нарушений состояния плода, а также заложить основы новых

направлений в диагностике и лечении плода — фетотерапии и фетохирургии.

В лаборатории было создано оригинальное направление в изучении физиологических взаимосвязей в условиях нормы и патологии в функциональных системах мать—зародыш и мать—плацента—плод [3]. Одно из важных генетически обусловленных закономерностей пренатального развития получило название системогенез, т. е. формирование функциональных систем, каждая из которых состоит из периферической рабочей части и регулирующего ее деятельность отдела ЦНС и выполняет конкретную приспособительную функцию. Учение о системогенезе разработано П.К. Анохиным и его учениками [1]. Авторы изучали в основном пренатальное развитие функциональных систем, необходимых для выживания в критический период приспособления к новой внешней среде после рождения, но в которых во время развития нет жизненной необходимости. К таким системам относятся функциональная система дыхания, способность к акту сосания, у обезьян — рефлекс удержания позы (хватательный рефлекс) и другие. Авторы показали, что эти системы у плода развиваются ранее тех, которые не являются столь жизненно важными в первое время после рождения. К последним относятся, например, функциональные системы дистантной рецепции, зрелость скелетных мышц, не участвующих в упомянутых функциях, и целый ряд других.

Важной, генетически обусловленной закономерностью пренатального периода развития, является образование функциональных систем, обеспечивающих взаимоприспособительные реакции зародыша и матери [4]. Первой из них образуется гемодинамическая система, в которой одновременно формируется фетоплацентарное и маточно-плацентарное кровообращение, обеспечивающее все виды обмена веществ между ними, включая и бесперебойное поступление к плоду кислорода. Эта система хорошо адаптирована к непрерывно возрастающим потребностям плода и создает возможность его нормального развития в условиях относительно свободного поведения матери и довольно широкого спектра изменений окружающей ее внешней среды. Развитие этой системы, ее постепенные изменения в поддержании среднего высокого уровня функционирования обуславливают гормональные влияния, на фоне которых осуществляются подвижные гемодинамические реакции, обеспечивающие постоянную коррекцию объемной скорости плацентарного кровотока (материнского и фетального) в соответствии с состоянием плода в каждый данный момент и быструю регуляцию поступления кислорода в организм плода. Реализация генетического потенциала развития плода

может быть полноценной лишь при достаточно адекватном развитии функциональной гемодинамической системы, обеспечивающей быстрые реакции его приспособления к непосредственно окружающей его внешней среде, которой для плода является мать.

Самой частой причиной хронического неблагополучия зародыша и плода является алиментарное и/или кислородное голодание, которое возникает в связи с недостаточностью плацентарной функции. Оно может возникнуть на разных сроках беременности. В ранние сроки в механизме нарушений функций развивающейся плаценты имеют значение нарушения процессов имплантации и плацентации, в поздние сроки (при сформировавшейся плаценте) нарушение маточно-плацентарного кровообращения. И в том, и в другом случаях нарушается кровообращение во всей функциональной системе и, как следствие этого, развивается хроническая гипоксия у плода. Плацентарная недостаточность может развиваться при различной акушерской и экстрагенитальной патологии. Чаще всего она развивается при осложнении беременности гестозом, а также при заболеваниях матери, в генезе которых имеются сосудистые нарушения, например, при гипертонической болезни, сахарном диабете, заболеваниях почек, а также при многоплодной беременности, при гемолитической болезни плода и при целом ряде разнообразных патогенных воздействий, в том числе повторных стрессорных, на мать и плод. Можно считать, что развитие недостаточности плаценты при различных воздействиях на материнский организм — ее универсальная реакция, одно из основных проявлений которой нарушение кровообращения — основной функции плаценты [10].

Плацентарная недостаточность сочетается обычно с отставанием плода в развитии. Оно сопутствует всем формам неблагополучия плода и является еще одной универсальной его реакцией. Отставание в развитии плода в связи с развивающейся плацентарной недостаточностью может происходить уже в ранние сроки беременности. Этот феномен рассматривается как адаптивная реакция, связанная с уменьшением интенсивности метаболических реакций при снижении поступления к плоду питательных веществ и кислорода [14]. Это подтверждается экспериментальными исследованиями. В хронических опытах на самках кролика и их плодах при термонеutralной температуре и нормальном положении самки было выявлено, что при отставании в развитии плодов в связи с экспериментально созданной плацентарной недостаточностью, температура их тела ниже, чем у плодов того же гестационного возраста, развитых нормально [7]. Подобная регуляция метаболических реакций плода может быть

связана с изменением продукции лептина — гормона, определяющего интенсивность этих реакций — в плаценте и у плода [11].

Совершенствование методов ультразвуковой диагностики позволило изучать кровообращение в функциональной системе мать—плацента—плод. Изучение характера процессов возврата крови к сердцу плода позволило лучше понять реакцию его сердечно-сосудистой системы на изменение условий внутриутробного существования. Было установлено, что на протяжении физиологической беременности кровотока в венозном протоке в течение всех фаз сердечного цикла плода направлен к сердцу, что обеспечивает непрерывное снабжение головного мозга плода наиболее оксигенированной кровью, а условия оттока крови из головного мозга по сравнению с туловищем являются приоритетными [9].

В процессе эволюции у некоторых видов млекопитающих выработаны типовые универсальные реакции, обусловленные экологическими или экстремальными (ныряние, охлаждение) (ныряние, охлаждение) факторами среды. К подобным реакциям относится централизация кровообращения, под которым понимают перераспределение кровотока в сторону «ядра» тела за счет ограничения кровоснабжения «плаща». Физиологический смысл этой реакции — защита жизненно важных органов, в первую очередь мозга, от повреждения. У плода также имеется подобная универсальная реакция, проявляющаяся при остром кислородном голодании, а также при хроническом кислородном голодании, степень которого зависит от степени нарушения кровообращения в функциональной системе мать—плацента—плод. У плодов происходит перераспределение сердечного выброса в пользу мозга и сердца, сочетающееся с брадикардией, подобно тому, как это наблюдается у ныряющих животных при погружении их в воду. Эта сосудистая реакция защищает мозг от ацидоза и способствует выживанию плодов в условиях гипоксии. Подобная же реакция перераспределения кровотока у плода наблюдается при стрессе, вызванном непосредственно кордоцентезом, и при извлечении крови у плода (8–12% общего фетоплацентарного объема) для диагностики наличия у него гемолитической болезни и степени ее тяжести. Сходная реакция перераспределения кровотока сохраняется и во взрослом состоянии, как, например, при массивной потере крови, при шоке и при других экстремальных состояниях [5].

При извлечении крови во время кордоцентеза у плодов в ранние сроки беременности (с 18 по 22 неделю) его объем является значимым для функционального состояния плода. При этом наблюдались реакция снижения сопротивления кровотоку в сосудах его головного

мозга (как вариант *brain-sparing effect*). В конце II триместра беременности изменений фетоплацентарной гемодинамики при этих процессах не наблюдалось. Различия гемодинамических реакций плодов разного гестационного возраста связаны с различиями величины относительной кровопотери у него при извлечении одинакового объема крови. Пункция сосудов пуповины и извлечение крови у плодов сопровождается комплексом универсальных адаптивных реакций как рефлекторных, так и гуморальных, направленных на поддержание гемодинамики в условиях стресса [6].

Приспособительные универсальные реакции самого плода при хроническом недостатке кислорода в непосредственно окружающей его внешней среде в основном такие же, как и во взрослом организме — усиление гемопоэза и стимуляция внешнего дыхания. Последнее у плода заключается в увеличении интенсивности кровотока через плаценту. В этом процессе имеет большое значение усиление у плода его двигательной активности [2]. Эти данные подтверждены в клинических условиях при обездвигивании плода введением ему миорелаксанта ардуана (пипекурония бромид) перед проведением внутрисосудистого внутриматочного переливания ему донорской крови при лечении гемолитической болезни. При введении плоду пипекурония в дозе 0,1 мг/кг его массы наступает миорелаксация продолжительностью 50 минут. При этом у него не было выявлено изменений частоты сердцебиения, однако изменялись его адаптивные реакции в условиях острого стресса и относительной кровопотери, связанной с диагностическим кордоцентезом и извлечением крови. При кордоцентезе на фоне миорелаксации отсутствовало компенсаторное снижение сосудистого сопротивления в плаценте, а гемодинамические изменения в мозгу у плода были выражены в большей степени по сравнению с таковыми при кордоцентезе на фоне сохраняющейся двигательной активности плода. Еще более четкая зависимость интенсивности плацентарного кровообращения и двигательной активности плода на фоне введения ардуана была показана в хронических опытах на самках кролика. Внутриматочное введение ардуана через введенный подкожно плодам катетер приводило к полному их обездвигиванию через 15 минут после инъекции. Обездвигивание плодов сопровождалось повышением их ректальной температуры, в то время как ректальная температура самки не изменялась. Величина градиента между ректальными температурами плодов и самки возрастала, что является показателем нарушения гемодинамики в функциональной системе мать—плацента—плод. Повышение температуры у плодов в этих опытах связано с изменением у них условий

теплоотдачи из-за снижения интенсивности кровообращения в плаценте. У плодов возникала тахикардия, что является обычной реакцией плодов на повышение температуры их тела и на нарушение кровообращения в плаценте [12].

Плацента также обладает универсальной генетически закодированной реакцией, защищающей плод при гипоксии и изменении гемодинамики в функциональной системе мать—плацента—плод. Она заключается в разрастании фетальной плаценты, что сопровождается увеличением объема ее материнской части. В результате в плаценте увеличиваются потоки как фетальной, так и материнской крови. Гемодинамические реакции, развивающиеся в плаценте при гипоксемии у матери, наиболее интенсивны в начале беременности.

Обширная информация о плоде и о его связи с процессами, происходящими в материнском организме, дала возможность не только уточнить патогенез многих нарушений развития плода, но и разработать некоторые методы лечебной коррекции нарушенных взаимосвязей между матерью и плодом с использованием фармакологических средств, регулирующих кровообращение в функциональной системе мать—плацента—плод. Лечение и реабилитация плода должна проводиться с учетом явлений, происходящих не только в организме самого плода, но и в плаценте, и в материнском организме. Для реабилитации плода при плацентарной недостаточности используют главным образом препараты, стимулирующие маточно-плацентарный кровоток. Однако для их применения необходимы соответствующие показания, а именно данные о наличии нарушений кровообращения в функциональной системе мать—плацента—плод. В противном случае эти препараты могут быть либо неэффективны, либо вызывать ятрогенное нарушение гемодинамики в плаценте в связи с переполнением ее кровью, а следовательно, и нарушение функционального состояния плода. Поскольку плацентарная недостаточность нередко развивается при различных осложнениях беременности и заболеваниях матери, сопровождающихся сосудистыми нарушениями, выбор вазоактивных препаратов и длительность терапии ими должны определяться в каждом отдельном случае в зависимости от степени нарушений гемодинамики в функциональной системе мать—плацента—плод.

Большая научно-исследовательская работа, проводимая в течение 50 лет в лаборатории физиологии и патофизиологии плода под руководством талантливого ученого Н.Л. Гармашевой, явилась основой для формирования нового направления медицинской науки — перинатологии. Ею создана школа, обеспечивающая знаниями и методологией исследования в этом научном направлении акушеров-гинекологов

и перинатологов не только в различных городах нашей страны, но и за рубежом.

Литература

1. Анохин П.К. Системогенез как общая закономерность эволюционного процесса // Бюлл. эксперим. биол. мед. — 1948. — Т. 26, № 8. — С. 81–89.
2. Аршавский И.А. Физиология кровообращения во внутриутробном развитии. — М.: Медгиз, 1960.
3. Гармашева Н.Л. Функциональная система мать—плод // Вестник АМН СССР. — 1977. — № 7. — С. 67–74.
4. Гармашева Н.Л., Константинова Н.Н. Патологические основы охраны внутриутробного развития человека. Л.: Медицина, 1985.
5. Мазуркевич Г.С., Крецер И.В., Тюкавин А.И. О некоторых аспектах централизации кровообращения при шоке // Вопросы скорой мед. помощи. — 1981. — С. 60–68.
6. Михайлов А.В., Шелаева Е.В. Адаптивные реакции плода на извлечение его крови при проведении диагностического кордоцентеза под ультразвуковым контролем // Ультразвук. диагностика. акуш., гинекол. и педиатр. — 1994. — № 4. — С. 48–54.
7. Назарова Л.А., Петрова О.П. Особенности терморегуляторных реакций плодов кролика, развивавшихся в условиях уменьшенного маточно-плацентарного кровообращения // Росс. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. — 1999. — Т. 85, № 8. — С. 1070–1074.
8. Павлова Н.Г., Константинова Н.Н. Неврология плода — возможности и перспективы исследования // Журнал акуш. и женских болезней. 2003. — Т. LII. — Вып. 2 — С. 86–94.
9. Полянин А.А., Коган И.Ю. Венозное кровообращение плода при нормально протекающей и осложненной беременности // СПб.: ООО «Петровский фонд», 2002.
10. Прохорова В.С., Павлова Н.Г., Козлов В.В. Гипотрофия плодов при многоплодной беременности: антропометрические и гемодинамические критерии ранней антенатальной диагностики. // Журн. акуш. и женских болезней. — 2002. — № 2 — С. 50–55.
11. Jaguet D., Leger J., Lev-Marchal C. et al. Ontogeny of leptin in human fetuses and newborns: effect of intrauterine growth retardation on serum leptin concentrations. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83, N 4. — P. 1243–1246.
12. Michailov A.V., Nazarova L.A. Fetal hemodynamics and thermoregulation adaptation reactions during its myorelaxation — clinical and experimental study // Perinat. Neonat. Med. — 1996. — Vol. 1, S. 1. — P. 104.
13. Pavlova N.G., Konstantinova N.N., Arutjunyan A.V. Functional and Biochemical Criteria for Investigation of Brain Development Disorders // The Int. J. of Dev. Neuroscience. — 1999. — Vol. 17, N 8. — P. 839–848.
14. Richardson B.S. Fetal adaptive responses to asphyxia // Clin. Perinatol. — 1989. — Vol. 16, N 3. — P. 595–611.

DEVELOPMENT OF THE CONCEPTION ABOUT UNIVERSE HEMODYNAMIC REACTIONS IN THE FUNCTIONAL SYSTEM: MOTHER—PLACENTA—FETUS

Konstantinova N.N., Pavlova N.G.

■ **The resume:** In this article, one discusses the development of conceptions concerning the functional system mother—placenta—fetus and the pathogenic mechanisms of hemodynamic reactions happening in it during pregnancy.

■ **Key words:** functional system: mother—placenta—fetus, hemodynamics, adaptive reactions

В.С. Корсак

Отделение вспомогательных
репродуктивных технологий,
Научно-исследовательский институт
акушерства и гинекологии
им. Д.О. Отта РАМН, Санкт-Петербург

ОТ ОПЫТОВ С ИСКУССТВЕННЫМ ОПЛОДОТВОРЕНИЕМ КРОЛИКОВ ДО ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

■ В статье отражен вклад Д.О. Отта и сотрудников оттовского института в становление и развитие вспомогательных репродуктивных технологий.

■ **Ключевые слова:** история, терапия женского и мужского бесплодия, вспомогательные репродуктивные технологии, ЭКО, ИКСИ, ПЕЗД, криоконсервация гамет и эмбрионов, донорство спермы, донорство ооцитов, суррогатное материнство, преимплантационная диагностика, беременность после преодоления бесплодия

В основе феноменальных достижений современных вспомогательных репродуктивных технологий лежат исследования, начатые в XIX веке. После открытия Карлом Бэрм (1827) роли яйцеклетки млекопитающих в репродукции [1] наступил новый этап в изучении оплодотворения и практического использования достижений эмбриологии. Важные пионерские исследования в этой области были сделаны Дмитрием Оскаровичем Оттом. На заседании лейпцигского акушерского общества (Gesellschaft für Geburtshilfe) 15 мая 1882 года Д.О. Отт выступил с докладом о работах по искусственному оплодотворению кроликов [2]. В.С. Груздев в своей статье, посвященной «искусственному оплодотворению яиц млекопитающих» писал: «Профессор Отт брал семя кролика и вводил его крольчихе в брюшную полость неподалеку от яичников; ... Всех опытов он произвел 16: 14 на крольчихах, которые родили не далее, как за 2 дня до опыта, и 2 — на таких, у которых со времени последнего помета прошло более продолжительное время. 15 опытов дали отрицательный результат; в одном же последовала беременность, и при том внутриматочная» [3]. В 80-е годы XX столетия, в период становления экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), идея Д.О. Отта нашла свое развитие в клинической практике. Из-за неудач с оплодотворением *in vitro* Патрик Стептоу и Роберт Эдвардс [4] стали вводить сперму и яйцеклетки в фаллопиевы трубы больных, страдающих бесплодием. Этот метод вошел во вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) под аббревиатурой ГИФТ и стал важным этапом в создании технологии ЭКО.

В стенах современного оттовского института научно-исследовательская работа в области искусственного оплодотворения ооцитов человека началась в 1975 году с создания группы раннего эмбриогенеза человека. Экспериментальные исследования по изучению фолликуло- и оогенеза велись под руководством проф. А.И. Никитина. В 1984 г. в институте вплотную подошли к внедрению накопленных знаний и опыта в практику лечения трубной формы бесплодия. Работу клиницистов возглавлял проф. Г.А. Савицкий. В течение 1984–1986 годов Р.Д. Ивановой было произведено 119 лапароскопий, в результате которых получено 159 ооцитов. Из 77 ооцитов, отобранных для инсеминации по морфологическим признакам зрелости, оплодотворился и впоследствии дал дробящийся зародыш 51 ооцит. Перенос эмбрионов в полость матки был осуществлен 37 женщинам (29 — по одному эмбриону и 8 — по 2). У одной из этих женщин наступила беременность [5].

27 ноября 1986 года в НИИ АиГ им. Д.О. Отта родился мальчик — первый ребенок «из пробирки» в Санкт-Петербурге (тогдашнем Ленинграде). Он оказался вторым ребенком в СССР, появившимся на свет в результате успешного применения метода экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Первой была девочка, родившаяся в Москве на 8 месяцев раньше.

С началом перестройки практически прекратилось государственное финансирование ЭКО. Эффективность метода остава-

лась крайне низкой, частота наступления беременности не превышала 10 %. Руководством института был проведен анализ сложившейся ситуации. Стало очевидным, что дальнейшее развитие этого метода лечения бесплодия невозможно без коренных изменений в организации работы с пациентами, в обеспечении эмбриологической части программы современными расходными материалами (лабораторной посудой, культуральными средами и пр.), без замены устаревшего оборудования. Осуществление необходимой модернизации и реорганизации требовало больших материальных затрат, непосильных для бюджета института в эпоху перестройки. Уход в начале 1993 года руководителя лаборатории и 3 сотрудников поставил еще одну проблему — создание нового коллектива. Проще было закрыть это направление в деятельности ИАГ. Невозможно переоценить роль академика РАМН профессора Э.К. Айламазяна, сохранившего лабораторию. Более того, под его руководством была начата работа по выходу из кризиса.

В марте 1993 года отделение экстракорпорального оплодотворения было выделено в самостоятельное подразделение, в которое вошла группа раннего эмбриогенеза человека. В это же время в рамках международного сотрудничества был заключен договор с институтом репродуктивной генетики, Чикаго, США. Президент этого института Юрий Верлинский к тому времени уже был одним из мировых лидеров в области преимплантационной генетической диагностики. В соответствии с достигнутыми договоренностями чикагская сторона осуществила дооснащение отделения аппаратурой, обеспечила бесперебойное снабжение всем необходимым, провела обучение и переподготовку сотрудников. В результате капитального ремонта трехэтажного корпуса 4 литер А стало возможным не только вести амбулаторный прием и консультирование, но и оказывать все виды акушерской и гинекологической помощи в комфортных условиях, отвечающих самым высоким требованиям. Тем самым был создан комплекс, обеспечивающий все виды диагностики и лечения бесплодия от эндовидеохирургии до ВРТ, ведение беременности и родов после преодоления бесплодия, наблюдение за новорожденными. Отделение стало называться отделением вспомогательных репродуктивных технологий.

Для решения многочисленных организационных проблем в мае 1993 года был создан центр репродукции ЭКО, впоследствии переименованный в международный центр репродуктивной медицины (МЦРМ). В рамках научно-производственного объединения к научной и клинической работе были привлечены сотрудники кафедры акушерства и гинекологии

Санкт-Петербургского государственного университета им. акад. И.П. Павлова. Так произошло соединение вековых традиций, знания и опыта, накопленного в стенах колыбели отечественного акушерства, с новейшими достижениями западных технологий.

Уже первый месяц работы в новых условиях показал, что все усилия были не напрасны, впервые удалось достичь 20 % в частоте наступления беременности.

В течение прошедших 10 лет врачами и эмбриологами отделения и МЦРМ было не только проведено более 4,5 тысяч лечебных циклов ВРТ, но и велась интенсивная научно-исследовательская работа по совершенствованию лабораторного и клинического этапов ЭКО. На основании проведенных исследований, касавшихся процессов в эндометрии при индукции суперовуляции, особенностей фолликулогенеза и ответа яичников на стимуляцию, эффективности процедур при различных формах бесплодия, были внесены важные изменения в мониторинг индукции суперовуляции, разработаны оригинальные критерии завершения стимуляции яичников и введения ХГ, внедрены новые схемы, методы и программы ВРТ. Результаты этих исследований оформлены и успешно защищены в 5 кандидатских и 2 докторских диссертациях, а также в 123 научных публикациях, в многочисленных докладах и выступлениях на национальных и международных семинарах, симпозиумах, конференциях, конгрессах и форумах.

Самым главным итогом минувшего десятилетия явилось то, что ЭКО стало признанным высокоэффективным методом преодоления бесплодия. Средняя частота наступления беременности у наших пациенток в течение уже более 4 лет находится на уровне лучших мировых достижений и превышает 40 % (макс. 47,8 %, мин. 43,5 %), в то время как среднеевропейские результаты остаются ниже 30 % [6].

Впервые в России и странах бывшего СССР нашими сотрудниками был создан банк доноров спермы и ооцитов; в 1995 году родились первые дети в программе ИКСИ [7] и суррогатного материнства [8].

Современное оборудование и внедрение новейших микроманипуляционных технологий, в частности, инъекции сперматозоида в цитоплазму яйцеклетки (ИКСИ), разрешили проблему преодоления тяжелых форм мужского бесплодия. На сегодня доля ИКСИ составляет более 25 % всех лечебных циклов ВРТ, а частота наступления беременности такая же, как в классическом ЭКО. Сотрудничество с кафедрой урологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета (зав. кафедрой профессор С.Х. Аль Шукри, ассистент канд. мед. наук И.А. Корнеев) позво-

лило нам внедрить забор сперматозоидов из яичка и его придатка — операции ПЕЗА, МЕЗА, ТЕЗА. С 1998 г. в центре выполнено более 100 таких операций. Накопленный опыт свидетельствует о высокой эффективности этого метода. По нашим данным, при сохраненном сперматогенезе применение чрескожных биопсий органов мошонки в сочетании с ИКСИ позволяет от мужчин с азооспермией получить беременность в 50 % случаев [9].

До настоящего времени программа «Суррогатное материнство» остается уникальной во многих отношениях. Специалистами отделения ВРТ и МЦРМ определен объем обследования суррогатных матерей, разработаны: алгоритм проведения программы, критерии отбора, медицинские показания, а также целый ряд юридических документов, которые были приняты Советом Российской Ассоциации Репродукции Человека [10] и вошли в регламентирующие документы МЗ РФ [11].

На 1 декабря 2003 года, начиная с 1995 года, к нам обратилось 35 пар, нуждающихся в помощи суррогатной матери. Возраст бесплодных пациенток колебался от 25 до 47 лет. Показаниями к программе «Суррогатное материнство» в 68,6 % случаев было отсутствие матки, сочетание соматической и гинекологической патологии встречалось у 31,4 % бесплодных женщин. Только две пары имели детей. Почти у половины супружеских пар (48,6 %) при первой попытке ЭКО суррогатными матерями были родственники или знакомые. В настоящее время в центре создан «Банк суррогатных матерей» из здоровых женщин до 35 лет, имеющих собственных детей и желающих помочь бездетным парам. Количество попыток ЭКО с использованием суррогатной матери в среднем равняется 2,2 (от 1 до 7). Частота наступления беременности в программе «Суррогатное материнство» составила 27,9 % на попытку ЭКО и 54,3 % на число бесплодных супружеских пар. Частота многоплодия — 47,4 %. В программе «Суррогатное материнство» родилось 23 живых ребенка: семь двоен и одна тройня. Беременность у суррогатных матерей прервалась в 31,6 % случаев. Проблема невынашивания, очевидно, в значительной степени обусловлена высокой частотой многоплодия и достаточно зрелым возрастом генетических родителей.

Накопленный опыт по ведению беременностей у суррогатных матерей позволил нам сделать следующие выводы. Во-первых, в связи с высокой частотой имплантации и соответственно многоплодия, в программе «Суррогатное материнство» необходимо уменьшить количество переносимых эмбрионов до двух или одного. Во-вторых, в критерии отбора плодов, подлежащих редукции, следует включить локализацию плодного яйца, имея в виду возмож-

ность профилактики формирования предлежащих плаценты у предлежащего к внутреннему зеву цервикального канала плодного яйца [12].

К достижениям коллектива, бесспорно, следует отнести реализацию донорских программ для борьбы с абсолютным бесплодием, обусловленным отсутствием или функциональной непригодностью гамет.

В мире нет единого взгляда на правовые и медицинские аспекты донорства. Долгое время в отечественной медицинской практике рассматривалось только донорство нативной спермы и отсутствовали регламентирующие документы по критериям отбора и обследования доноров яйцеклеток. Отделение ВРТ и МЦРМ стали первыми, кто создал «Банк криоконсервированной донорской спермы». С самого начала работы мы были сторонниками использования только криоконсервированной спермы донора. Такой подход имеет важные преимущества: возможность разделения во времени донора и реципиента, обеспечение технологии ИИ и ЭКО, независимо от времени визита донора; полноценный бактериологический контроль за донорским материалом, повторное обследование доноров для выявления СПИДа, сифилиса, гепатита и других инфекций, что является необходимым условием в профилактике распространения этих болезней. Эта позиция была поддержана российской ассоциацией репродукции человека и МЗ РФ, что нашло отражение в указанных выше документах [11].

В течение многих лет наши сотрудники при поддержке академика Э.К. Айламазяна вели борьбу с остаточным принципом в донорстве яйцеклеток, считая его недопустимым в связи с современными возможностями криоконсервации яйцеклеток и эмбрионов. В эти годы нами был создан первый в СНГ «Банк доноров ооцитов», в который вошли уже более 200 специально обследованных женщин в возрасте от 20 до 33 лет [13].

Всего с 1995 года донорскими яйцеклетками воспользовались 95 супружеских пар. Возраст бесплодных пациенток колебался от 26 до 57 лет. Показаниями к программе «Донорство яйцеклеток» в 64,9 % случаев было отсутствие овариальной функции, недостаточный ответ яичников. Плохое качество яйцеклеток и неудачные попытки ЭКО были показанием к донорству яйцеклеток у 35,1 % пациенток. Только 18 (17,9 %) супружеских пар имели детей. Донорами яйцеклеток были родственники или знакомые у 15 (15,8 %) супружеских пар. Количество попыток ЭКО с использованием донорских яйцеклеток колебалось от одной до пяти. Частота наступления беременности в программе «Донорство яйцеклеток» составила 52,9 % на попытку ЭКО. Частота многоплодия оказалась 48,4 %, причем тройни встречались среди всех беремен-

ных с частотой 12,9%. Беременность у реципиенток прервалась в 12,9% случаев. В программе «Донорство яйцеклеток» родилось 45 живых детей: 13 двоен и две тройни. Практические рекомендации, разработанные нашими сотрудниками по осуществлению программы «Донорство яйцеклеток», включены в материалы указанного выше приказа МЗ РФ [11].

Особый научный и практический интерес представляет решение проблемы абсолютного бесплодия у группы больных с дисгенезией гонад с помощью донорских ооцитов в рамках программы экстракорпорального оплодотворения. В результате успешного проведения программы донорства яйцеклеток у больной с кариотипом 46XY и ведения беременной сотрудниками родового отделения НИИ АиГ им Д.О. Отта в 1999 г. впервые в СНГ произошли роды двойней у больной с тестикулярной дисгенезией гонад. Как писал профессор Г.А. Савицкий: «Этот случай явился не только ярким, буквально фантастическим достижением современной репродуктологии, но и показывает необходимость осмысления и обсуждения ряда теологических, биологических и медицинских проблем, от решения которых возможно будет зависеть прогресс не только чистой репродуктологии, но и ряда фундаментальных аспектов биологии человека» [14]. На сегодняшний день нам удалось подарить счастье материнства еще одной больной с дисгенезией гонад и больной с синдромом Шершевского-Тернера.

Важным событием, вызвавшим большой интерес у коллег, стали наши результаты в области криоконсервации эмбрионов, представленные на XII международной конференции «Репродуктивные технологии сегодня и завтра», Санкт-Петербург, 3–5 сентября 2003 года. В последние годы мы перешли к 120-часовому культивированию и переносу 2-х эмбрионов. Увеличение периода культивирования до стадии бластоцисты обладает целым рядом важных преимуществ, таких как: перспективная оценка эмбрионов становится точнее, перенос эмбрионов в полость матки по времени соответствует этому моменту при естественном транспорте, возрастает частота имплантации, что позволяет переносить меньшее число эмбрионов, не снижая вероятность наступления беременности. Так, по результатам работы за 2002 и первую половину 2003 года при переносе на 5-й день культивирования двух эмбрионов на стадии бластоцисты частота наступления беременности составила 65,7%.

С целью обеспечить оптимальное для пациента использование избыточных эмбрионов хорошего качества нашими сотрудниками были разработаны методы эффективной криоконсервации бластоцист. Частота выживаемости

бластоцист составила 78%, а частота наступления беременности — 37%. При этом если хотя бы одна из перенесенных бластоцист имела максимальную оценку по используемой нами морфологической классификации, то частота наступления беременности возрастала до 53%.

Это позволяет сделать заключение о том, что криоконсервация бластоцист приводит к оптимизации использования всех жизнеспособных эмбрионов, полученных в одном цикле, увеличивает шансы наступления беременности без дополнительной стимуляции яичников и, как следствие, позволяет перейти к переносу одного эмбриона в цикле.

В то время как криоконсервация человеческих эмбрионов на разных стадиях развития широко применяется в клинической практике, замораживание — оттаивание ооцитов остается привлекательной, но недостаточно отработанной технологией. Как оказалось, зрелые человеческие ооциты достаточно чувствительны к воздействию криопротекторов и к самому процессу замораживания — оттаивания. Одним из самых последних достижений международного сотрудничества отделения ВРТ института является успешная отработка технологии криоконсервации и оплодотворения размороженных ооцитов, которая обеспечивает возможность длительного сохранения ооцитов жизнеспособными. Всего был разморожен 51 ооцит. Остались жизнеспособными после удаления криопротектора и культивирования в течение часа 45 (88%); успешно оплодотворились 39 (87%). В итоге на шестые сутки было получено 7 бластоцист. Частота формирования бластоцист в опыте была равна 36,8%, что несколько ниже среднего показателя в нашем центре — 50–55%.

С использованием размороженных ооцитов по данной методике проведено 6 циклов ЭКО и получено 2 клинические беременности, что указывает на приемлемость внедрения криоконсервации ооцитов в клиническую практику.

Полученные результаты показали, что замораживание не влияет на биологическую способность ооцитов к оплодотворению, тем самым открывая путь к использованию криоконсервации ооцитов или ткани яичника у заинтересованных в сохранении репродуктивной функции больных, которым предстоит кастрация, химио- или рентгенотерапия. Криоконсервация ооцитов позволила бы упростить процедуру донорства ооцитов в программах ЭКО, поскольку сняла бы пространственную и временную зависимость реципиента ооцитов от их донора.

Еще в сентябре 1993 года были проведены первые циклы ЭКО и преимплантационной диагностики на муковисцидоз у 8 супружеских пар. Однако беременность не удалось полу-

чить ни в одном случае (из-за финансовых проблем дальнейшие работы в этой области были перенесены на Кипр). Результатом совместной работы сотрудников нашего центра (врач Э.В. Исакова) и чикагского института репродуктивной генетики стало рождение в 1996 году первого в мире здорового ребенка после преимплантационной генетической диагностики эмбрионов супружеской пары больных талассемией.

Одним из главных показателей эффективности лечения бесплодия с помощью ВРТ является частота завершения беременности родами. Исследования, проведенные совместно с сотрудниками родового отделения ИАГ, отделения физиологии и патологии новорожденных, кафедры акушерства и гинекологии Санкт-Петербургского медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, показали, что течение беременности и родов, развитие плода и состояние новорожденных у женщин, страдавших длительным бесплодием, которое было преодолено с помощью программ ВРТ, имеет ряд важных особенностей. В частности, было установлено, что невынашивание в этой группе беременных превышает 60 %, перинатальная патология среди доношенных детей достигает 34 и 65 % среди недоношенных. Ведущее место в перинатальной патологии как доношенных, так и недоношенных детей занимает внутриутробная инфекция. Частота ее у доношенных значительно превышает данный показатель у детей контрольных групп, родившихся в НИИ АиГ в 5–8 раз.

Среди доношенных детей частота гипотрофии в 5–10 раз выше, чем в контрольных группах. Более высокая частота гипотрофии среди новорожденных группы ЭКО (7,3 %) связана с хронической плацентарной недостаточностью и большим числом многоплодных беременностей.

Проведенный анализ показал, что неблагоприятному исходу беременности в группе женщин, у которых бесплодие было преодолено с помощью ВРТ, способствует целый ряд отягчающих факторов: поздний репродуктивный возраст женщин, длительное бесплодие, отягченный гинекологический и соматический анамнез и многоплодие.

С целью оптимизации исходов беременностей была разработана и внедрена в клиническую практику комплексная программа по ведению беременных и перинатальной охране плода [15], которая позволила в группе ВРТ добиться того, что нормальными срочными родами в 2002 году закончилось 90 % наступивших беременностей.

В 2003 году совместно с лабораторией пренатальной диагностики и институтом Цитологии РАН начата работа по культивированию эмб-

риональных стволовых клеток человека (ЭСК). К настоящему времени отработана технология и получено 4 постоянных линии ЭСК, что можно считать весьма обнадеживающим результатом [16].

Прошло почти 122 года со дня доклада профессора Д.О. Отта об опытах по искусственному оплодотворению кроликов. Работа, начатая Дмитрием Оскаровичем, привела к созданию целого направления в медицине — репродуктологии. Институтом в этой области пройден гигантский путь. Результаты работы нескольких поколений врачей и биологов вызывают уважение и гордость. Прогноз — самая сложная задача, но уже очевидно, что в обозримом будущем результативность лечения методами ВРТ возрастет, созревание ооцитов в культуре (*in vitro maturation* — *IVM*), криоконсервация ткани яичника и яйца войдут в клиническую практику и сделают возможным сохранение генофонда больным, которые должны подвергнуться кастрации; с помощью ВРТ и клеточных технологий терапия болезней станет совершенно иной.

Литература

1. Бэр К.М. *Epistola de ovi mamalium ethominis genesi* // Лпц., 1927.
2. *Centralblatt fur Gynakologie* // 1882. — № 3.
3. Груздев В.С. Опыты с искусственным оплодотворением яиц млекопитающих // *Врач.* — 1897. — № 42. — С. 1199.
4. Edwards R.G. The early days in vitro fertilization // *Pioneers in In Vitro Fertilisation* / Ed A.Th. Alberda, R.A. Gan, H.M. Vemer. — London, New-York: The Parthenon Publishing Group. — 1995. — P. 23.
5. Никитин А.И., Кутаев Э.М., Савицкий Г.А., Иванова Р.Д., Калашникова Е.Н., Устинкина Т.И. Экстракорпоральное оплодотворение у человека с последующей успешной трансплантацией эмбриона и рождением ребенка // *Архив анатомии, гистологии и эмбриологии.* — 1987. — № 10. — С. 39–43.
6. Assisted reproductive technology in Europe, 1999 Results generated from European registers by ESHRE // *Hum. Reprod.* — 2002. — 17. — P. 3260–3274.
7. Каменецкая Ю.К., Жуковская С.В., Тишкевич О.Л., Семенов А.В., Каменецкий Б.А., Верлинский Ю.С. Первый опыт успешного применения интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (ICSI) при тяжелых формах мужского бесплодия // *Проблемы репродукции.* — 1996. — № 2. — С. 51–53.
8. Корсаков В.С., Исакова Э.В., Аржанова О.Н., Воробьева О.А., Цирюльников М.В. Первый в России опыт осуществления программы сурrogатного материнства // *Проблемы репродукции.* — 1996. — № 2. — С. 46–49.
9. Корнеев И.А., Халь-Шукри С. Применение TESA и PESA при азооспермии // Мужское здоровье. Всероссийская конференция 19–21 ноября 2003 года. Материалы конференции. — М., 2003. — С. 20–21.
10. Айламазян Э.К., Здановский В.М., Корсаков В.С., Исакова Э.В. и др. О применении вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), редукции плодов при многоплодной беременности и преимплантационной диагностики наследственных болезней // *Пособие для врачей.* — СПб.: РАПЧ, 2000. — 48 с.
11. Приказ МЗ РФ № 67 от 26.02.2003.

12. *Исакова Э.В., Корсак В.С., Громыко Ю.Л.* Опыт реализации программы «Суррогатное материнство» // Проблемы репродукции.— 2001.— Т. 7, № 3.— С. 23–28.
13. *Айламазян Э.К., Верлинский Ю.С., Исакова Э.В., Шляхтенко Т.Н.* Первый банк доноров яйцеклеток и реализация программы «Донорство ооцитов» // Журнал акушерства и женских болезней.— 2000.— Вып. 1.— Т. XLIX.— С. 23–27.
14. *Исакова Э.В., Корсак В.С., Аржанова О.Н., Шляхтенко Т.Н.* Беременность и роды при дисгенезии гонад // Проблемы репродукции.— 2000.— Вып. 2.— С. 29–30.
15. *Громыко Ю.Л., Исакова Э.В., Корсак В.С.* Алгоритм ведения и исходы беременностей, наступивших в результате вспомогательных репродуктивных технологий // Проблемы репродукции.— Т. 9, № 3.— 2003.— С. 40–42.
16. *Крылова Т.А., Зенина В.В., Баранов В.С., Бичева Н.К. и др.* Получение и характеристика постоянных линий эмбриональных стволовых клеток человека // Цитология.— Т. 45, № 12.— 2003.— С. 1172–1174.

FROM EXPERIENCES ON ARTIFICIAL REPRODUCTION OF RABBITS TO AUXILIARY REPRODUCTION TECHNOLOGIES

Korsak V.S.

■ **The summary:** The contribution of the Ott institute collaborators in formation and development of auxiliary reproduction technologies is elucidated in this article.

■ **Key words:** history, therapy of woman's or man's sterility, auxiliary reproduction technologies, EKO, ICSI, PEZA, cryo-conservation of gametes and embryos, sperm donorship, oocyte donorship, substitute motherhood, pre-implant diagnostics, pregnancy after overcoming sterility

О.Н. Аржанова,
Н.Г. Кошелева

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Отделение патологии
беременности, Научно-
исследовательский институт акушерства
и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН,
Санкт-Петербург

■ Изучены иммунологические и генетические аспекты невынашивания беременности, а также роль плацентарной недостаточности при этой патологии. Показано, что повышение продукции цитокинов плацентарными макрофагами опосредованно приводит к повышению сократительной активности миометрия. При кариотипировании супругов с самопроизвольными выкидышами ранних сроков выявлены различные генные и хромосомные нарушения. Своевременная топическая диагностика и разработанный алгоритм ведения беременных с учетом этиопатогенеза невынашивания беременности, лечения и профилактики плацентарной недостаточности позволили в большинстве случаев (более 93%) доносить беременность до доношенного срока, снизить перинатальные потери.

■ Ключевые слова: беременность, невынашивание, гены, предрасположенности, плацентарная недостаточность, макрофаги, агрегация тромбоцитов

В современном обществе в условиях демографического кризиса в России становится крайне актуальным вопрос о предупреждении невынашивания беременности (НБ). Сложные условия современной жизни — социально-экономические и экологические потрясения, ухудшение качества медицинской помощи и значительное распространение инфекций, передаваемых половым путем, приводят к уменьшению числа женщин, у которых беременность и роды протекают без осложнений.

Причины НБ многочисленны и разнообразны. В половине случаев имеется сочетание нескольких факторов, приводящих к спонтанному прерыванию беременности. Вместе с тем, установить истинную причину этого осложнения беременности удается не всегда [10, 11].

Отделение патологии беременности НИИ АГ им. Д.О. Отта проблемой невынашивания беременности многие годы в сотрудничестве с лабораториями института: иммунологии, патофизиологии плода, бактериологии, генетики, биохимии, патоморфологии, эндокринологии. В последние годы особое внимание уделялось иммунологическим и генетическим аспектам НБ, роли плацентарной недостаточности при НБ, методам диагностики, профилактики и лечения этой акушерской патологии [12].

В исходе беременности важную роль играют иммунологические взаимоотношения между зародышем-плодом и материнским организмом. Защитную роль в превращении иммунных реакций между организмами матери и зародышем играют специальные белки — фактор ранней беременности (ФРБ и др.), основная роль которых заключается в подавляющем эффекте в отношении материнских лимфоцитов: Т-лимфоцитов и натуральных киллеров (NK). Локальные механизмы, предотвращающие развитие иммунологического конфликта между организмами матери и плода на уровне фетоплацентарного комплекса являются частью общей системы регуляции, реализующейся во время беременности. Одно из ведущих мест в регуляции взаимоотношений материнского организма и плода занимают плацентарные макрофаги. В работах, проведенных совместно с лабораторией иммунологии под руководством профессора С.А. Селькова, показано, что плацентарные макрофаги играют важную роль при невынашивании беременности [15, 17]. Плацентарные макрофаги являются естественными продуцентами ряда цитокинов, которые участвуют в процессе репродукции (фактор некроза опухоли- α , интерлейкин-1 α и β) [15]. Фагоцитарная активность плацентарных макрофагов возрастала по мере прогрессирования беременности. Причем усиление Fc-опосредованного фагоцитоза наблюдается уже к середине III триместра. Повышение уровня экспрессии антигенов МНСII и CR3, а также уровня фагоцитоза рассматривается как возрастание функциональной активности иммунокомпетентных клеток. Получены данные об увеличении функционально активных плацентарных макрофагов на 20–30% с середины

II триместра до 2-й половины III триместра. Таким образом, с развитием беременности популяция макрофагов плаценты становится способной более эффективно функционировать в качестве регуляторноэффекторного звена иммунной системы фетоплацентарного комплекса.

Выявлена связь между наличием сократительной деятельности матки на разных сроках беременности и степенью активации плацентарных макрофагов, о которой судили по уровню экспрессии антигенов МНС II и фагоцитарной активности клеток, опосредованной Fc-рецепторами.

Существенное увеличение активности наблюдалось в культурах клеток при поздних выкидышах. Активация проявлялась в увеличении количества клеток экспрессирующих антигены МНС II 1,5 раза и увеличение фагоцитоза, опосредованного Fc-рецепторами в 2 раза по сравнению с физиологическим течением беременности. При спонтанных поздних выкидышах наблюдается увеличение секреции TNF- α в 24,5 раз, IL-1 α в 5 раз, IL-1 β в 6 раз по сравнению с аналогичным сроком физиологически протекающей беременности. При определении уровня секреторной активности плацентарных макрофагов было установлено, что при физиологической беременности наименьший уровень продукция цитокина TNF α наблюдался во II триместре. При физиологически протекающей беременности уровень IL-1 β повышался в 3 раза. [15].

На основании полученных данных можно предполагать, что повышение продукции цитокинов плацентарными макрофагами приводит к повышению уровня секреции простагландина E, который является стимулятором сократительной активности миометрия и запускает механизм прерывания беременности [12, 15].

Одним из важных факторов, приводящих к нарушению микроциркуляции в плаценте, является *антифосфолипидный синдром (АФС)*. Наряду с другими аутоиммунными синдромами, АФС реализуется при определенном стечении обстоятельств, одним из которых является беременность. АФС является одной из частых причин привычного невынашивания беременности [10, 12, 17, 18]. По данным Е.А. Шаповаловой, у женщин с наличием антифосфолипидных антител (АфАт) с большой частотой обнаруживается аутоиммунный тиреоидит, носительство золотистого стафилококка, определяются антиовариальные антитела, т.е. имеется предрасположенность к аутоиммунным процессам. Так, у женщин с наличием АфАт значительно чаще наблюдается акушерская патология: угроза прерывания беременности в 100 % случаев, плацентарная недостаточность в 93,6 %, гестоз в 71,8 %, ги-

потрофия плода в 17,9 %, в то время как в группе сравнения эти формы патологии встречаются реже [18].

Исследование внутрисосудистой активации тромбоцитов по триместрам у АфАт (+) беременных женщин показало, что уже в I триместре беременности по сравнению с нормой повышается содержание активированных форм тромбоцитов: дискоэхиноцитов, сфероцитов и сфероэхиноцитов, а также количества кровяных пластинок, вовлеченных в агрегацию, и числа малых агрегатов на 100 свободных тромбоцитов. По мере прогрессирования беременности отмечается дальнейшее повышение активации сосудисто-тромбоцитарного звена.

Проведенный корреляционный анализ показал диагностическую значимость исследованных нами параметров для исхода беременности. Наиболее выраженные изменения показателей внутрисосудистой активации тромбоцитов были в группе АфАт (+) беременных женщин с неблагоприятным исходом настоящей беременности. Так, сумма активных форм тромбоцитов у пациенток с синдромом потери плода в 2,5–3 раза превышала аналогичные показатели у здоровых беременных. У женщин с АфАт (+), получивших 3 курса лечения антикоагулянтами (курантилом) повышение составило 36 %. Процент тромбоцитов, вовлеченных в агрегаты, у женщин, доносивших беременность до срочных родов практически не отличался от показателя у здоровых беременных (6,8 и 7,9 соответственно). В группе женщин с преждевременным прерыванием беременности и антенатальной гибелью плода процент тромбоцитарных агрегатов был в два раза выше, чем в контроле [3].

Нарушения гемостаза у беременных сопровождались гемодинамическими расстройствами в системе мать–плацента–плод. Они выявлялись у 57,6 % беременных с наличием АфАт и только в 18,5 % у женщин без них.

Этиопатогенетическая терапия при наличии АфАт оказалась высоко эффективной. Назначение антиагреганта дипиридамола (курантила) по 75 мг/сут трижды за беременность снизило в 2,5 раза частоту самопроизвольных аборт и в 1,5 раза — преждевременных родов. Патогенетическая терапия АФС с применением вобэнзима, обладающего системным протеолитическим действием, позволило снизить частоту гестоза в три раза, плацентарную недостаточность почти в два раза [19]. Клиническому эффекту соответствовали и иммуноморфологические данные: уменьшение числа фиксированных иммунных комплексов в плаценте и антител к кардиолипину в крови и в плаценте [8].

Причинами преждевременных родов чаще всего являются осложнения беременности,

связанные с плацентарной недостаточностью (ПН), инфекционными процессами и гестозами [4].

В патогенезе острой ПН ведущую роль играет острое нарушение децидуальной перфузии, которое приводит к значительным циркуляторным нарушениям в плаценте. Острая ПН чаще возникает вследствие обширных инфарктов и преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты. В развитии хронической ПН основное значение имеет ухудшение децидуальной перфузии в результате снижения компенсаторно-приспособительных реакций плаценты в ответ на действие патологических состояний материнского организма.

Выраженность клинических проявлений ПН предопределяет два обстоятельства: недостаточная инвазия трофобласта в спиральные сосуды артерии матки, вследствие чего меньшее число материнских сосудов вовлекается в плацентарное кровообращение; и нарушение продукции факторов, которые обеспечивают дилатацию плацентарных сосудов. Снижение биосинтеза факторов вазодилатации — простаглицлина и оксида азота в маточном и плодово-плацентарном кровообращении сопровождается спазмом сосудов в этом регионе и «ограничением» материнского кровотока от фетального [14]. Практически все осложнения беременности могут сопровождаться ПН. Так, при НБ частота развития данной патологии составляет от 50 до 77 % [4].

Значительное место в этиологии ПН занимают факторы гормональных нарушений репродуктивной системы, предшествующие беременности, такие как недостаточность лютеиновой фазы цикла, ановуляция, гиперандрогения, гиперпролактинемия и другие [4].

Среди нейроэндокринных причин НБ большое значение имеет гиперандрогения (ГА), частота которой может достигать 30 % и более.

В зависимости от того, где в организме женщины вырабатывается повышенное количество андрогенов, различают три формы гиперандрогении: 1) надпочечниковую (НГА), 2) яичниковую (ЯГА), 3) смешанную (СГА). Данное разделение ГА важно с точки зрения диагностики и лечения во время беременности.

При всех формах гиперандрогении установлено снижение эстрадиола и прогестерона в сыворотке крови в обе фазы менструального цикла, а также с ранних сроков беременности. Развивается первичная плацентарная недостаточность уже в конце первого, начале II триместра беременности, она приводит к высокой частоте гипотрофии плода. Кроме того, нарушается ферментативная функция плаценты, страдает гемодинамика в фетоплацентарной системе [4, 9]. К невынашиванию беременности приводят в основном субклинические фор-

мы НГА и СГА, которые выявляются лишь при нагрузочных пробах или проявляются при беременности [9].

Прерывание беременности при ГА и отсутствии адекватной терапии наступает в ранние сроки из-за неполноценного желтого тела и влияния андрогенов на сосуды миометрия, эндометрия и хориона. Патоморфологическое изучение последов у женщин с ГА выявило признаки плацентарной недостаточности в 90,2 % случаев. Обнаружена патологическая незрелость хориона за счет промежуточных незрелых ворсин, нарушения микроциркуляции, кровоизлияния, избыточное отложение фибриноида и высокий процент патологических иммунных комплексов [9].

Гормональная недостаточность до беременности и в ранние ее сроки нарушают формирование плаценты. Развивается первичная плацентарная недостаточность, которая служит одной из непосредственных причин НБ и лежит у истоков развития позднего гестоза и хронической гипоксии плода. Особое значение имеет развитие ПН у беременных с гипертензивными формами позднего гестоза, так как в основе его лежат сосудистые расстройства: генерализованный сосудистый спазм, стаз крови, нарушение проницаемости сосудистой стенки, реологических свойств крови и микроциркуляции. Профилактика и комплексное лечение гипертензии у беременных значительно снижает частоту ПН и преждевременных родов у беременных группы риска [4].

Плацентарная недостаточность — одна из главных причин преждевременных родов и спонтанных абортов поздних сроков. При клинико-морфологическом анализе преждевременных родов у 92,7 % женщин выявлена хроническая вторичная ПН, представленная субкомпенсированной формой легкой (51,2 %) и тяжелой степени (43,9 %), а также декомпенсированной формой (4,9 %) [13]. При преждевременном прерывании беременности отмечается изменение интенсивности свободно-радикального окисления (СРО) в плаценте и оболочках. Изменение интенсивности СРО связано с образованием патологических иммунных комплексов (ПИК). Повреждение биомембран тканей последа, отложение ПИК и нарушение иммунного гомеостаза в плаценте являются патогенетическими факторами ПН и преждевременного прерывания беременности. Обнаружение ПИК в плаценте является маркером ПН [8, 13].

В случаях отложения ПИК и активации СРО в тканях последа у 72,5 % новорожденных от матерей с преждевременными родами наблюдаются нарушения функции центральной нервной системы, у 35,2 % — признаки внутриутробной инфекции различной этиологии [13].

Одним из факторов НБ является многоплодие. В настоящее время увеличения числа многоплодных беременностей связано с применением методов вспомогательных репродуктивных технологий у женщин с бесплодием [2, 12]. Частота спонтанных аборт при одноплодной беременности после ЭКО составляет 27,3%, а при беременности двойней — 15,8%. Неразвивающаяся беременность наблюдается у 13,1% беременных одним плодом и у 1,6% — двумя плодами. Частота преждевременных родов при одноплодной беременности составляет 4,1%, а при беременности двойней — 41,3%. Прерывание одноплодной беременности после ЭКО (спонтанный аборт и неразвивающаяся беременность) в 97,4% случаев происходит в I триместре в основном при сроке 5/6 недель гестации. Многоплодная беременность в 72,7% случаев прерывается во II триместре беременности [2, 12].

При изучении вопросов патогенеза НБ на всех этапах большое внимание уделялось изучению особенностей иммуноморфологии плаценты.

При гистологическом исследовании плацент хроническая компенсированная плацентарная недостаточность подтверждена в 54% случаев, в 45% отмечена высокая степень инволютивных изменений и отложение фибриноида в межворсинчатом пространстве. Лимфолейкоцитарный децидуит и интервиллизит, диффузный мононуклеарный децидуит встречались в основном у пациенток, имевших урогенитальную инфекцию в анамнезе. Иммуноморфология плацент двоен с диссоциацией плодов исследовалась методом прямой иммунофлюоресценции. Синдром диссоциации развития новорожденных устанавливался при различии массы на 15% или более [2, 8, 12]. В плацентах отмечен высокий уровень патогенных иммунных комплексов (ПИК), содержащих фибриноген: от 62 до 77%. При иммуноморфологическом исследовании плацент двоен выявлено высокое содержание ПИК. Установлено повышение ФИК, содержащих С3-фракцию комплемента, в 1,5 раза, и ПИК, содержащих IgG, в 3 раза в группе с диссоциацией развития новорожденных. Предполагается, что диссоциация развития плодов при многоплодной беременности в значительной степени обусловлена иммунным поражением плаценты [8].

Одной из ведущих причин невынашивания беременности ранних сроков является генетический фактор. НБ может быть обусловлено хромосомными аномалиями, генными мутациями и наследственной предрасположенностью. Большинство хромосомных нарушений наследственно не обусловлены и возникают впервые *de novo* в гаметах родителей или на ранних стадиях деления зиготы. 95% всех мутаций закан-

чивается прерыванием беременности [1, 12]. В исследовании, проведенном в НИИ АГ им. Д.О.Отта под руководством чл.-корр. РАН В.С. Баранова, обоснована необходимость в комплексном генетическом обследовании у супружеских пар с привычным невынашиванием. При цитогенетическом исследовании кариотипа супругов с самопроизвольными выкидышами ранних сроков в анамнезе были выявлены транслокации, инверсии, добавочные хромосомы, мозаицизм, делеции и другие aberrации [1]. Риск спонтанного аборта в семьях, носителях сбалансированных хромосомных перестроек, намного выше риска рождения ребенка с пороками развития и находится в пределах 13–40% в зависимости от перестройки. При наличии хромосомных aberrаций у супругов, беременность, осложненная угрозой прерывания, несмотря на проводимую комплексную терапию, в 80% заканчивается самопроизвольным выкидышем в I триместре.

Подозрение на гетерозиготное носительство хромосомных aberrаций является показанием для инвазивной пренатальной диагностики. Семейные хромосомные перестройки были причиной аномалий кариотипа у 8,7% плодов. Среди супружеских пар с повторными самопроизвольными выкидышами достоверно чаще выявлены носители хромосом с дисбалансом гетерохроматиновых районов [11]. Разработанная система профилактики врожденных пороков развития мультифакториального генеза у беременных с привычным невынашиванием значительно снизила их частоту [16].

Результаты работы сотрудников отделения патологии беременности позволили внедрить индивидуальный подход к пациентам с НБ с учетом патогенеза заболевания. Так, при угрозе прерывания беременности поздних сроков в зависимости от типа гемодинамики и характера ее нарушений предложена токолитическая терапия в различных модификациях. Основными лекарственными средствами, применяемыми для сохранения беременности, являются α -адреномиметики, которые оказывают регулирующее влияние на сократительную активность матки, не вызывая существенных изменений показателей гемодинамики матери и плода. Оптимальным является применение β -адреномиметиков в сочетании с блокаторами кальциевых каналов, например — верапамилом (финоптином). Для обеспечения токолитического эффекта β -адреномиметики вводятся в виде инфузий. Сочетанное применение β -адреномиметиков с блокаторами кальциевых каналов приводит к улучшению маточно-плацентарного кровотока и состоянию плода [6, 7, 11].

При сочетании ПН и угрозы прерывания беременности рекомендуется применение акто-

вегина в сочетании с β -адреномиметиками, магния сульфата, магне В₆, которое нормализует гемодинамику беременной и фетоплацентарной системы. Сочетанное применение β -адреномиметов и актовегина оказывает положительное влияние на тонус миометрия и кровоток в плаценте, что обеспечивает предупреждение гипоксических повреждений плода вследствие длительных сокращений матки при угрозе прерывания беременности [5–7, 11].

Своевременная топическая диагностика и разработанный сотрудниками отделения алгоритм ведения беременных с учетом этиопатогенеза невынашивания беременности, лечения и профилактики плацентарной недостаточности позволило большинству случаев (более 93%) довести беременность до доношенного срока, снизить перинатальные потери [9, 11, 12].

Литература

1. Айламазян Э.К., Беспалова О.Н., Аржанова О.Н., Баранов В.С., Иващенко Т.Э. Генетические факторы предрасположенности к привычному невынашиванию беременности ранних сроков. // Журнал Акушерство и женские болезни.— 2001.— Т. XLX.— № 2.— С. 8–13.
2. Айламазян Э.К., Комаров Е.К., Пайкачев Ю.М., Аржанова О.Н. Гормональная функция яичников и плаценты при беременности, наступившей в результате ЭКО // Журнал акушерства и женских болезней.— 2000.— № 4.— С. 47–51.
3. Аржанова О.Н., Шляхтенко Т.Н., Сельков С.А. и др. Роль антифосфолипидных антител (АФА) в патогенезе невынашивания беременности // Журнал акушерства и женских болезней.— 2002.— Т. L.— № 2.— С. 18–23.
4. Аржанова О.Н., Кошелева Н.Г., Ковалева Т.Г. и др. Плацентарная недостаточность: диагностика и лечение: Учебное пособие.— СПб.: Нормед.— 2000.— С. 32.
5. Бузурукова Н.С. Особенности центральной и периферической гемодинамики у беременных с инсулинзависимым сахарным диабетом // Автореферат канд. дисс.— СПб.— 2000.
6. Вошева Т.П., Кошелева Н.Г., Аржанова О.Н. Новые подходы к профилактике и лечению угрожающих преждевременных родов // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов.— 1996.— № 1.— С. 55–61.
7. Громыко Ю.Л. Актовегин. Опыт применения в акушерской практике.— СПб., 1997.— 70 с.
8. Зубжицкая Л.Б., Кошелева Н.Г., Аржанова О.Н. и др. Иммуноморфологическое состояние плаценты у женщин с привычным невынашиванием беременности при действии различных антигенных субстанций // Журнал акушерства и женских болезней.— 2002.— Т. L.— № 2.— С. 43–50.
9. Кошелева Н.Г., Беспалова Т.П., Савченко О.Н. и др. Диагностика и лечение при гормональных причинах невынашивания беременности. Методические рекомендации.— СПб., 1995.— 26 с.
10. Кошелева Н.Г. Современная тактика лечения и профилактики невынашивания беременности с учетом этиопатогенеза // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов.— 1996.— № 3.— С. 45–50.
11. Кошелева Н.Г., Аржанова О.Н., Громыко Ю.Л. Новые подходы к профилактике и лечению угрожающих преждевременных родов // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов.— 1996.— № 1.— С. 55–61.
12. Кошелева Н.Г., Аржанова О.Н., Плужникова Т.А. и др. Невынашивание беременности: Этиопатогенез, диагностика, клиника и лечение // Учебное пособие.— СПб.: Н-Л, 2002.— 57 с.
13. Кузьминых Т.У. Свободнорадикальное окисление и иммуноморфологические изменения в плаценте и внеплацентарных оболочках при преждевременных родах. Автореферат дис. ... на соиск. учен. степ. к. м. н.— СПб., 1994.— 21 с.
14. Милованов А.П. Патология системы мать—плацента—плод. Руководство для врачей.— Медицина, 1996.— 448 с.
15. Павлов О.В., Сельков С.А., Седютин А.В. и др. Морфофункциональные характеристики плацентарных макрофагов *in vitro* при различных исходах беременности // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.— 1999.— Т. 127, № 4.— С. 429–432.
16. Петрович С.А. Профилактика осложнений беременности и развития пороков у плода путем проведения витаминно-антиоксидантной терапии в группах пациентов высокого риска // Сб. трудов Российской ассоциации акушеров, гинекологов и перинатологов.— М., 2000.— С. 221–222.
17. Романов А.О. Состояние системы комплемента у женщин с антифосфолипидным синдромом. Автореферат дис. ... на соиск. учен. степ. к. м. н.— СПб., 1996.— 16 с.
18. Шановалова Е.А. Привычное невынашивание беременности при наличии антифосфолипидных антител (клиника, диагностика, лечение). Автореферат дис. ... на соиск. учен. степ. к. м. н.— СПб., 2001.— 25 с.
19. Шановалова Е.А. Применение системной энзимотерапии (вобензима) у беременных с наличием антифосфолипидных антител // Актуальн. Вопр. Физиол. и патол. репрод. функции женщины: Мат. XXVI научн. сессии, посв. 100-летию кафедры акуш. и гинек. СПбМГУ / Под ред. акад. Э.К. Айламазяна.— НИИ АиГ им. Д.О. Отта.— С. 470–474.

ETIOPATHOGENESIS OF SPONTANEOUS ABORTION

Arganova O.N., Kosheleva N.G.

■ **The summary:** One studied immunologic and genetic aspects of spontaneous abortion and the placenta insufficiency role in this pathology. It was determined, that increasing the production of cytokines by placenta's macrophages through something leads to increasing the reduced myometrium activity. Under cariotyping husbands and wives had spontaneous abortions on early terms it was found various genic and endocrine disturbances. Modern topic diagnostics and algorithm of pregnancy observation with consideration of spontaneous abortion etiopathogenesis, treatment and placenta insufficiency prophylactics have permitted in most cases (more 93%) to give normal term of birth, to decrease perinatal losses.

■ **Key words:** pregnancy, spontaneous abortion, predisposition genes, placenta's insufficiency, macrophages, aggregation of thrombocytes

П.В. Лятошинская¹,
Е.Ф. Кира², В.Ф. Беженарь¹,
А.П. Новожилова¹

Кафедра акушерства и гинекологии
им. А.Я. Крассовского
Военно-медицинской академии,
Санкт-Петербург¹,
Кафедра женских болезней
и репродуктивного здоровья Института
усовершенствования врачей при НМХЦ
им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва²

НАРУШЕНИЕ УЛЬТРАСТРУКТУРЫ ЭНДОСАЛЬПИНКСА КАК ПРИЧИНА БЕСПЛОДИЯ ПРИ ДИСТАЛЬНОЙ ОККЛЮЗИИ МАТОЧНЫХ ТРУБ

■ Проанализирована ультраструктура эндосальпинкса, полученного при микробиопсии у 26 пациенток с бесплодием, обусловленном гидросальпинксами. Вычисляли процентное содержание цилиарных клеток и оценивали различные параметры, включая высоту эпителия, наличие спаек, эпителиального слущивания, воспалительных клеток и фиброза в стенке маточной трубы. Была изучена ультраструктура микробиопсий. Обнаружены расстройства киноцилий эпителия маточных труб. Выяснено, что образование гидросальпинксов сопровождается развитием глубоких дистрофических изменений в эндосальпинксе. Последнее может являться причиной функциональной несостоятельности маточных труб у пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием.

■ **Ключевые слова:** гидросальпинкс, трубное бесплодие, ультраструктура эндосальпинкса, цилиарный индекс

Выбор оптимального метода лечения трубно-перитонеального бесплодия является на сегодняшний день одной из наиболее дискуссионных и до конца нерешенных проблем современной репродуктологии. Несмотря на то, что в техническом отношении восстановить проходимость маточных труб проще при их дистальной окклюзии, в то же время именно при этих реконструктивно-пластических операциях наблюдается наиболее низкая эффективность в отношении наступления беременности, а нередко и рецидивы образования гидросальпинксов [6, 9].

Известно, что несмотря на четкую координацию деятельности всех отделов маточной трубы, основная функциональная нагрузка ложится именно на дистальные сегменты, что подтверждается их более сложным строением и присутствием в них основных регуляторных субстанций, обеспечивающих слаженность и взаимодействие механизмов кинетики и динамики всей трубы (субстанция «Р», гастрин-рилизинг пептид, вазоактивный интестинальный полипептид, основной пул гамма-аминобутириновой кислоты, являющейся регулятором цилиарной активности) [3, 7, 8, 10]. Кроме того, ампулярная часть маточной трубы отличается сложностью архитектоники слизистой оболочки. В 1990 г. F. Bonilla-Musoles и соавт. высказали гипотезу о наличии в слизистой оболочке ампулярного отдела маточной трубы артериальной пульсирующей помпы, благодаря которой и осуществляется транспорт яйцеклетки в сторону матки [4]. Важным является также то, что цитологическая структура слизистой оболочки ампулярного и фимбриального отделов маточной трубы представлена в основном цилиарными клетками, которые содержат киноцилии (реснички) в своей апикальной части. Известно, что киноцилии за счет своих координированных колебаний также создают поток жидкости в направлении полости матки [2]. Таким образом, дистальный отдел маточной трубы, по сравнению с проксимальным, играет возможно более важную роль в процессе нормальной репродукции. Именно в этой части трубы протекают оплодотворение и ранние стадии эмбрионального развития. Учитывая это обстоятельство, многие ученые уделяют большое внимание детальному изучению именно этого отдела маточной трубы [5, 11].

Материалы и методы исследования

Изучение ультраструктуры эндосальпинкса было проведено у 26 больных (1-я или исследуемая группа), страдающих трубно-перитонеальной формой бесплодия, обусловленной наличием гидросальпинксов. У всех пациенток данной группы выполняли лапароскопическую сальпингонеостомию с микробиопсией эндосальпинкса в ампулярном сегменте маточной трубы. Сравнительный анализ ультраструктуры эндосальпинкса

проводился с аналогичным биопсийным материалом, полученным от 15 пациенток с нормальной репродуктивной функцией (2-я или контрольная группа), которым была произведена лапароскопическая стерилизация ($n = 9$) или цисталенэктомия в связи с наличием доброкачественных опухолей яичников ($n = 6$).

Средний возраст больных исследуемой и контрольной групп составил соответственно $27,9 \pm 0,7$ и $32,9 \pm 1,1$ года ($p < 0,001$).

В исследуемой группе преобладали пациентки со вторичным бесплодием, частота которого составила 69,2% (18 из 26). Средняя длительность бесплодия у больных этой группы составила $5,0 \pm 0,5$ лет. При этом у 4 (15,4%) пациенток в анамнезе уже имели место реконструктивно-пластические операции на маточных трубах, а у 1 (3,9%) было выполнено ЭКО с переносом эмбриона в полость матки.

Из сопутствующей гинекологической патологии более чем у половины больных с бесплодием (53,8%; 14 из 26) отмечен хронический сальпингоофорит.

На дооперационном этапе почти у каждой четвертой пациентки 1-й группы были выявлены случаи различных урогенитальных инфекций (26,9%): в 1 (3,9%) случае был диагностирован неспецифический вагинит, в 1 (3,9%) — кандидозный вагинит, у 3 (11,5%) пациенток — бактериальный вагиноз и еще у 3 (11,5%) — обнаружен цервицит хламидийной этиологии.

Состояние маточных труб у больных исследуемой группы оценивалось перед операцией по результатам гистеросальпингографии, в ходе проведения которой во всех случаях были выявлены двухсторонние гидросальпинксы, что и явилось во всех случаях показанием для проведения лапароскопических двусторонних сальпингонеостомий. Диаметр гидросальпинкса от 1 до 2 см отмечен у 18 из 26 (69,2%) пациенток, а более 2 см — у 8 (30,8%) больных.

Для изучения ультраструктуры эндосальпинкса производилась микробиопсия последнего из ампулярного отдела МТ. Микробиопсия выполнялась с помощью гистероскопических биопсийных щипцов (2 мм), введенных через боковой троакар (5 мм). Каждый участок эндосальпинкса диаметром 2–3 мм разделялся на более мелкие фрагменты. Исследование эндосальпинкса проводилось с помощью световой микроскопии с полутонких срезов, а ультраструктуры ресничек — методом трансмиссионной электронной микроскопии. Важно отметить, что у всех пациенток микробиопсия эндосальпинкса выполнялась в пролиферативную фазу менструального цикла.

Материал для электронно-микроскопического изучения фиксировали в 2,5% глутаровом альдегиде на 0,1 М какодилатном буфере

(рН 7,4). Далее для трансмиссионной электронной микроскопии кусочки ткани дофиксировали в 2% четырехокиси осмия, обезвоживали в спиртах возрастающей концентрации, заливали в смесь эпоксидных смол. Полутонкие 1 мкм и ультратонкие 70 нм срезы изготавливали на ультрамикротоме «Ultracut» (фирмы Reichert, Австрия). Полутонкие срезы окрашивали метиленовым синим, а также по методу Хамфрея и Питтмана. Ультратонкие срезы контрастировали цитратом свинца и уранил-ацетатом. Просмотр и фотографирование полутонких срезов осуществляли на фотомикроскопе Opton (фирмы Opton, Германия). Ультратонкие срезы просматривали и фотографировали в электронном микроскопе Hitachi H 300 (фирма Hitachi, Япония) в трансмиссионном режиме при ускоряющем напряжении 80 кВ. Высоту эпителия оценивали с помощью окуляр-микрометра. Цилиарный индекс (процентное содержание эпителиальных клеток, имеющих реснички) в каждом биоптате рассчитывался не менее чем на 500 эпителиальных клеток.

Результаты исследования

Результаты световой микроскопии с полутонких срезов свидетельствовали о том, что средняя высота эпителия маточных труб у пациенток с гидросальпинксами в 2 раза ниже по сравнению с высотой эпителия маточных труб у здоровых пациенток. Так, средняя высота эпителия ампулярного отдела маточных труб пациенток исследуемой группы составила $12,5 \pm 0,4$ мкм (рис. 2, 3, 5), а у пациенток контрольной группы — $27,5 \pm 2,3$ мкм ($p < 0,001$) (рис. 1, табл. 1). Высота эпителия маточных труб в пролиферативную фазу менструального цикла в норме соответствует 20–30 мкм [1].

Таблица 1

Состояние слизистой оболочки маточных труб в сравниваемых группах (по результатам световой микроскопии с полутонких срезов)

Признаки, характеризующие состояние слизистой оболочки	Исследуемая группа ($n=26$)	Контрольная группа ($n=15$)
Высота эпителия, мкм	$12,5 \pm 0,4^*$	$27,5 \pm 2,3$
Цилиарный индекс, %	$29,6 \pm 1,7^*$	$73,3 \pm 1,8$
Зоны десквамации эпителия	Присутствуют	Отсутствуют
Адгезия складок слизистой оболочки	Присутствует	Отсутствует
Фиброз стромы подслизистой пластинки	Присутствует	Отсутствует
Воспалительные клетки в подслизистой пластинке	Присутствуют	Отсутствуют

* — $p < 0,001$.

Цилиарный индекс эпителия среди пациенток с бесплодием колебался от 15 до 42% и составил в среднем $29,6 \pm 1,6\%$ (рис. 2, 3, 5), что достоверно меньше по сравнению со средним цилиарным индексом в контрольной группе, значение которого соответствовало $73,3 \pm 1,8\%$ ($p < 0,001$) (рис. 1). В норме цилиарный индекс эпителия ампулярного отдела маточных труб колеблется в пределах от 50 до 80% [5].

Практически у всех пациенток — у 25 из 26 (96,2%), прооперированных по поводу гидросальпинксов при исследовании эпителиального покрова маточных труб методом световой микроскопии с полутонких срезов были обнаружены зоны десквамации эпителия (рис. 3), при этом у 11 из 26 больных (42,3%) протяженность зон десквамации не превышала 100 μm , а у 15 из 26 (57,7%) — протяженность этих зон составляла 100 μm и более. Среди пациенток с нормальной репродуктивной функцией признаков десквамации эпителия маточных труб выявлено не было (рис. 1).



Рис. 1. Микрофотография нормального эндосальпинкса ампулярного отдела маточной трубы.

Высота эпителия 27 μm , цилиарный индекс 71%, в подслизистом слое умеренное количество коллагеновых волокон. Микрофотография полутонких срезов. Окраска по Нитману и Хэмфри, увеличение $\times 400$.

При исследовании эпителиального покрова маточных труб у 18 пациенток исследуемой группы (69,2%) обращало на себя внимание наличие адгезии складок эпителия между собой (рис. 2), в то время как у пациенток контрольной группы архитектура складок эпителия маточных труб в исследуемых биоптатах нарушена не была. В подслизистом слое у всех пациенток с гидросальпинксами присутствовало большое количество коллагеновых волокон и фибробластов, что свидетельствовало о фиброзе стромы (рис. 3). Наблюдался также склероз стенки сосудов стромы (рис. 4). Среди кол-

лагеновых волокон и клеток стромы у 16 больных (61,5%) 1-й группы выявлялось множество клеточных маркеров хронической воспалительной реакции (тканевых макрофагов и гистиоцитов) (рис. 3, 5). При исследовании подслизистой основы у пациенток 2-й группы отмечалось умеренное количество коллагеновых

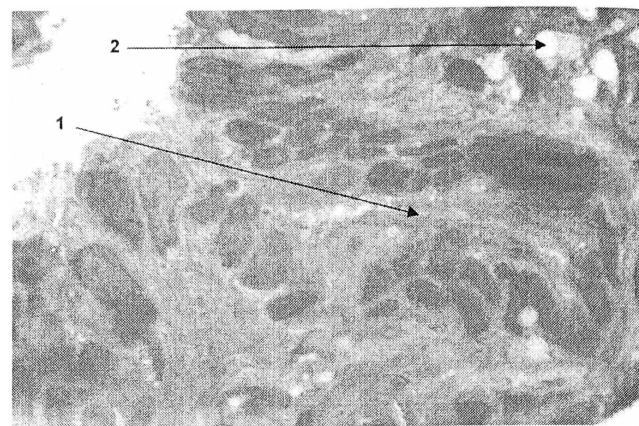


Рис. 2. Гидросальпинкс.

Высота эпителия 13 μm , цилиарный индекс 42%, наблюдается сращивание складок слизистой оболочки (1), тителий деструктивен, много вакуолей в строме (2). Микрофотография эпиксидных полутонких срезов. Окраска метиленовой синью и основным фуксин, увеличение $\times 400$.

волокон и отсутствие признаков хронического воспалительного процесса (табл. 1).

При исследовании ультраструктуры ресничек трубного эпителия у пациенток с ненарушенной репродуктивной функцией выявлено нормальное строение оргanel, которое описывается формулой $(9 \times 2) + 2$. Это означает, что в

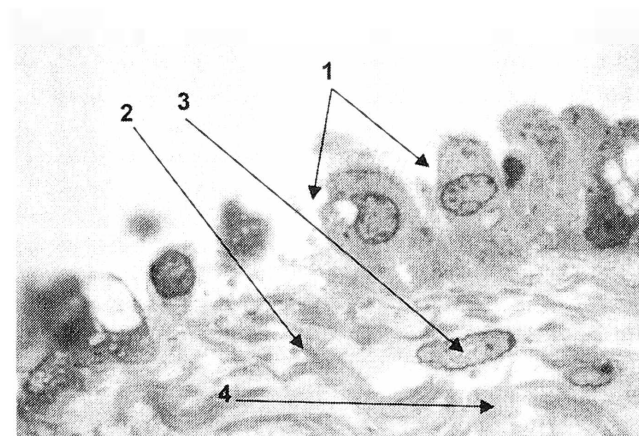


Рис. 3. Гидросальпинкс.

Высота эпителия 9–12 μm , цилиарный индекс 19%, имеется нарушение связей в эпителиальном пласте, десквамация эпителиоцитов (1), большое количество коллагеновых волокон (2) и фибробластов (3) в подслизистой основе. Среди клеток стромы тканевые макрофаги (4). Микрофотография полутонких срезов. Окраска по Нитману и Хэмфри, увеличение $\times 500$.

норме аксонема реснички образована 9-ю периферическими парами микротрубочек и одной центрально расположенной парой. Центральная пара микротрубочек окружена центральной оболочкой, от которой к периферическим дублетам расходятся радиальные спицы. Периферические дублеты связаны друг с другом мостиками нексина, а от микротрубочки А к микротрубочке В соседнего дублета отходят «ручки» из белка динеина, который

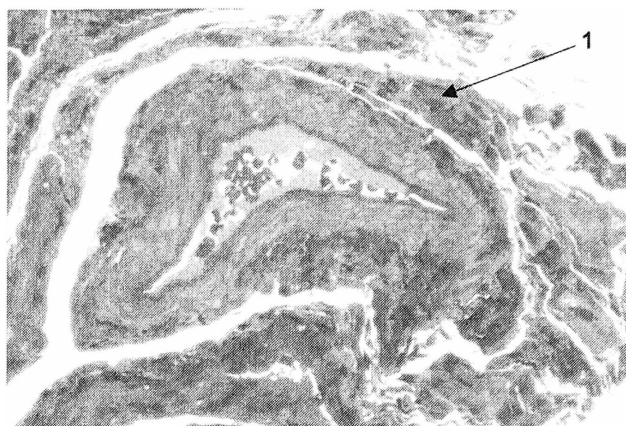


Рис. 4. Гидросальпинкс.

Выраженный склероз крупных и мелких кровеносных сосудов, некоторые облитерированы. Мощные пучки коллагеновых волокон с большим числом фибробластов окружают их (1). Микрофотография полутонких эпиксидных срезов. Окраска: металистая сине, основной фуксин, увеличение $\times 125$

обладает активностью АТФазы. Снаружи каждая ресничка покрыта плазмолеммой, которая в норме имеет ровную поверхность (рис. 6, 7).

У всех больных с гидросальпинксами при детальном исследовании ресничек трубного

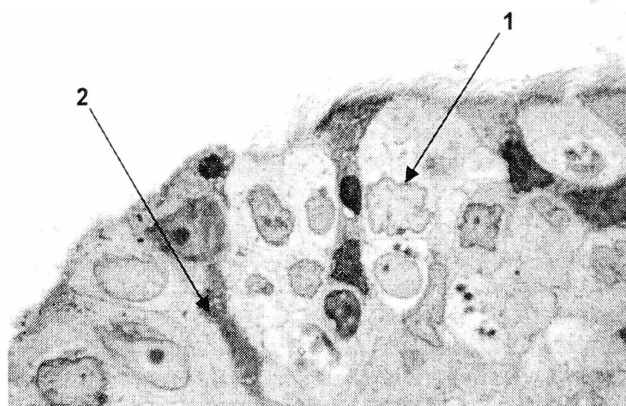


Рис. 5. Гидросальпинкс.

Эпителий эндосальпинкса высотой 16 мк, цилиарный индекс 44%, ядра эпителиальных клеток неправильной формы с глубокими инвагинациями (1), в цитоплазме липидные гранулы, среди клеток эпителия гистиоциты (2), маркеропозитивной реакции. Микрофотография полутонких эпиксидных срезов, окраска по Нитмаш и Хэмфри, увеличение $\times 400$

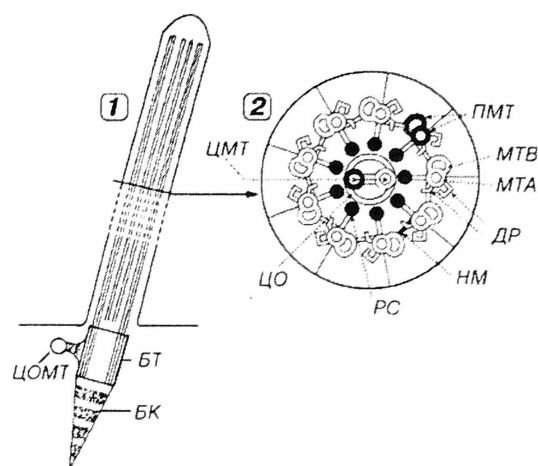


Рис. 6. Ресничка (схема):

1 — продольный разрез, 2 — поперечный разрез, БТ — базальное тельце (образовано триадами микротрубочек), ЦОМТ — центр организации микротрубочек, БК — базальный корешок, ПЛ — плазмолемма, МТА — микротрубочка А, МТВ — микротрубочка В, ПМТ — периферические микротрубочки, ЦО — центральная оболочка, ДР — динеиновые ручки, РС — радиальные спицы, НМ — нексिनные мостики (В.Л. Быков, 2002)

эпителия при снижении общего их количества были выявлены также и аномалии строения. Так у 24 (92,3%) пациенток этой группы плазмолемма ресничек имела неравномерный характер, что, по-видимому, являлось причиной

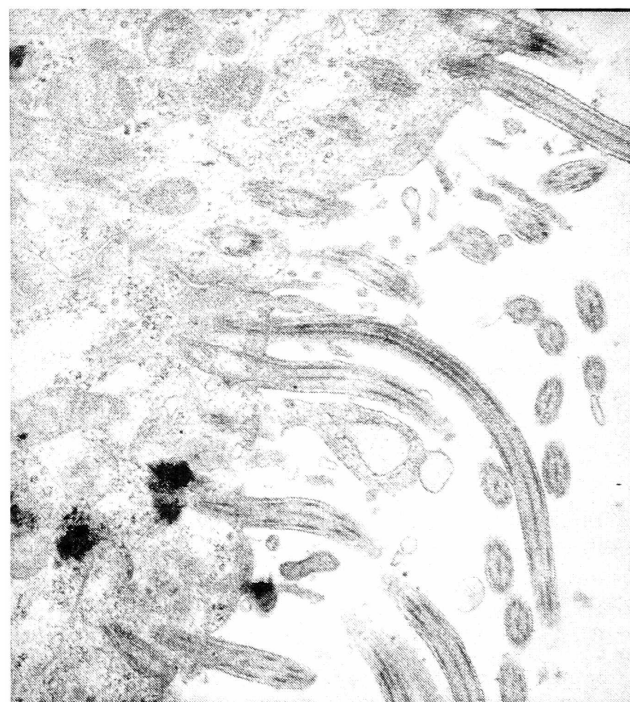


Рис. 7. Продольный и поперечный срез ресничек эндосальпинкса.

На поперечных срезах ресничек видна типичная организация микротрубочек (9+2)-2. Реснички интактны, плазмолемма ресничек не повреждена. Электроннограмма, увеличение $\times 15000$

их слипания и слияния в большие конгломераты (рис. 9). Во всех препаратах исследуемой группы встречались реснички с нарушенной архитектурой аксономы. В некоторых ресничках дублеты были представлены только одной микротрубочкой, а в некоторых — отсутствовали динеиновые «ручки». Во многих ресничках была выявлена дезорганизация нексинных мостиков и радиальных спиц, что

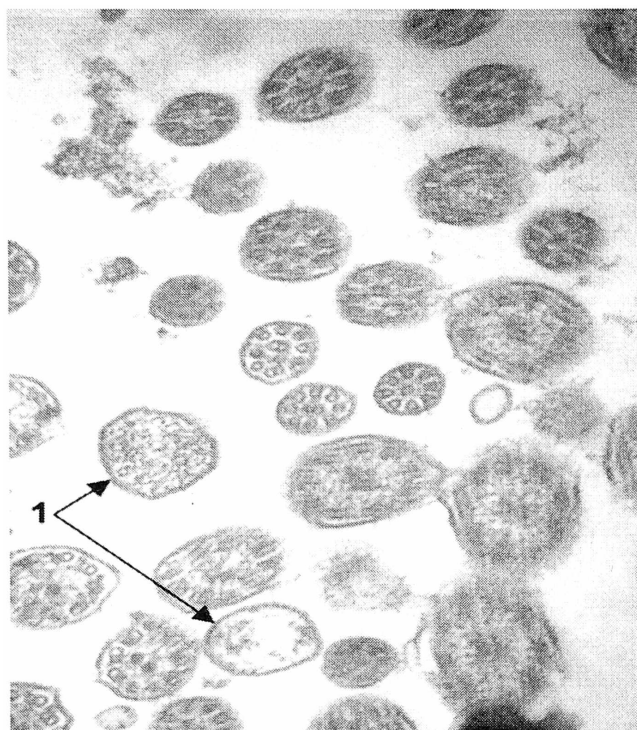


Рис. 8. Гидросальпинкс.

На поперечных срезах ресничек обнаруживается нетипичная организация микротрубочек (1): отсутствие одной пары периферических микротрубочек, дезорганизация микротрубочек в виде «разбегания» в цитоплазме реснички, что косвенно свидетельствует о нарушении белков, организующих их, — динеиновых ручек, нексинных мостиков и радиальных спиц. Электронограмма, увеличение $\times 50\,000$

несомненно снижает двигательный потенциал киноцилии (рис. 8; табл. 2).

Обнаруженные изменения в строении киноцилий носят, по нашему мнению, вторичный характер и являются следствием длительно текущего хронического воспалительного процесса в эндосальпинксе, в результате которого развивается фиброз подслизистого слоя и стенок находящихся в нем сосудов, что в свою очередь неминуемо приводит к дистрофии эпителиальных клеток и нарушению процессов цилиогенеза.

После реконструктивно-пластических операций на маточных трубах среди пациенток с

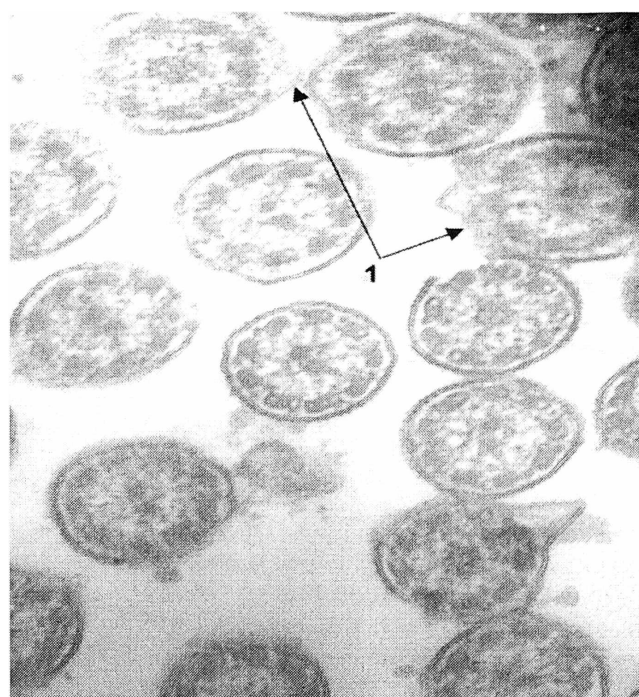


Рис. 9. Гидросальпинкс.

Поперечные срезы ресничек, многие из которых имеют повреждение окружающей их плазмолеммы (1), приводящее к адгезии ресничек между собой. Электронограмма, увеличение $\times 70\,000$

Таблица 2

Ультраструктура ресничек эпителия МТ в сравниваемых группах (по результатам трансмиссионной электронной микроскопии)

Признаки, характеризующие состояние ресничек	Исследуемая группа (n=26)	Контрольная группа (n=15)
Степень адгезии ресничек между собой	Реснички слипаются, образуя конгломераты	Адгезия ресничек отсутствует
Состояние плазмолеммы	Поверхность неравномерная	Поверхность ровная
Состояние аксономы	Дезорганизация аксономы: во многих ресничках отсутствуют нексинные мостики и радиальные спицы, в некоторых дублетах нет второй микротрубочки и динеиновых «ручек»	9 пар периферических микротрубочек и одна центрально расположенная пара, связанные между собой нексинными мостиками, динеиновыми «ручками» и радиальными спицами (9+2)+2

бесплодием наступило 2 беременности (7,7%). Обе беременности были внематочными и локализовались в прооперированных маточных трубах, в связи с чем потребовалось выполнение трубэктомии. При контрольной гистеросальпингографии через 1 год среди пациенток 1-й группы частота реокклюзии маточных труб составила 75% (18 из 24).

Заключение

Научно-практические работы, посвященные хирургическим методам лечения трубно-перитонеального бесплодия, главным образом сводятся к различным методологическим подходам восстановления проходимости маточных труб. При этом в меньшей степени уделяется внимание значимости морфологических изменений при патологии фаллопиевых труб и их функциональной реабилитации в послеоперационном периоде. В то же время в зависимости от микрохирургической техники или применения разных вариантов лапароскопии эффективность лечения (наступление беременности) варьируется в широких пределах — от 10 до 80%, тогда как восстановить проходимость маточных труб при дистальной окклюзии удается в 70–95% случаев.

В нашем исследовании такой невысокий результат (7,7%) возникновения беременности и в обоих случаях — внематочной, — не вызывает энтузиазма. С одной стороны, непродолжительность наблюдения — чуть больше года (зачатия можно ожидать и в последующее время), а также незначительная выборка для анализа (всего 26 наблюдений) безусловно не могут претендовать на бесспорную достоверность. Однако такой высокий процент неудач вполне объясним из полученных материалов, что в свою очередь свидетельствует о том, что задача исследования выполнена.

Анализируя полученные результаты, можно сделать вывод о том, что образование гидросальпинксов сопровождается развитием выраженных необратимых изменений эпителия маточной трубы и субэпителиальной пластинки, которые носят дистрофический характер.

Выявленные изменения эпителия маточных труб у пациенток данной категории заключаются в достоверном снижении высоты эпителиальных клеток, снижении цилиарного индекса, в активизации процессов десквамации эпителия, а также адгезивных процессов, в результате которых происходит слипание складок эпителиального покрова, что несомненно ведет к сужению функционального пространства внутри ампулярного отдела маточной трубы. В результате изучения ультраструктуры киноцилий при данной патологии

обнаружены изменения, связанные с нарушением архитектоники аксонемы, которые характеризуются дезорганизацией микротрубочек и связующих их белков, что несомненно ведет к снижению их двигательной активности, а также плазмолеммы, в результате нарушения поверхностного рельефа которой происходит адгезия ресничек между собой и сливание их в большие конгломераты.

При исследовании подслизистого слоя отмечалась чрезмерно развитая сеть коллагеновых волокон и большое количество фибробластов, что свидетельствовало о фиброзе подслизистого слоя, признаки которого присутствовали и в стенках сосудов, питающих его. Клеточные маркеры хронической воспалительной реакции (тканевые макрофаги и гистиоциты), обнаруженные среди коллагеновых волокон и клеток стромы, подтверждают воспалительную этиологию выявленных изменений.

Подводя итог данному исследованию, следует подчеркнуть, что обнаруженные ультраструктурные и микроскопические изменения эндосальпинкса у больных с гидросальпинксами подтверждают функциональную неполноценность маточных труб, обусловленную выраженными необратимыми изменениями дистрофического характера. Нарушение сложной архитектоники слизистой ампулярного и фимбриального сегментов маточной трубы вследствие хронического воспалительного процесса, эндометриоза, а также при травмах во время операций, являются, по нашему мнению, причиной низкой эффективности реконструктивно-пластических операций на дистальном отделе маточных труб.

Таким образом, чисто механическое восстановление проходимости маточных труб без попытки восстановления функции становится малоперспективным. Следовательно, наличие у больных с трубно-перитонеальным бесплодием длительно существующих и рецидивирующих гидросальпинксов больших размеров является показанием для выполнения трубэктомии в целях подготовки к ЭКО.

Литература

1. Быков В.Л. Цитология и общая гистология. — СПб., 2002. — 520 с.
2. Глуховец Б.И., Лебедев С.С., Ухов Ю.И. Особенности микрососудистого русла маточных труб у женщин // Арх. анат., гистология и эмбриология. — 1982. — Т. 82, № 5 — С.51–55.
3. Bonilla-Musoles F., Ferrer-Barriendes J., Pellicer A. Makroskopische, mikroskopische und ultramicroscopische Anatomie und Nukleinsäure-Synthese der Tuba Fallopi // In: Inthraphavasak J., Pellicer A., Bonilla-Musoles F. Mikrochirurgie des Eileiters. Physiologie, Pathologie und Operationstechnik. Schattauer, Stuttgart — 1990. — P. 9–56.

4. *Brokelmann J.* Funktionelle Morphologie des Eileiters // Arch. Gynecol. Obstet.— 1989.— Vol. 245.— P. 391–395.
5. *Brosens I.A., Vasques G.* Fimbrial microbiopsy // Journal of reproductive medicine.— 1976.— Vol. 16.— P. 171–178.
6. *Denschlag D., Keck C.* IVF versus Tubenchirurgie // Reproduktionsmedizin.— 2002.— N 2.— P. 66–72.
7. *Forman A., Anderson K.-E., Maigaad S.* Concentration and contractile effects of substance P in the human ampullare-isthmic junction // Acta Physiologica Scandinavica.— 1985.— Vol. 124.— P. 17–23.
8. *Fredericks C.M.* Morphological and functional aspects of the oviductal epithelium // In: Siegler A.M. The fallopian: basic studies and clinical contributions.— Futura, New York.— P. 67–80.
9. *Gauwerky J.F.H.* Rekonstruktive Tubenchirurgie.— 1999.
10. *Halbert S.A., Szal S.E., Broderson S.H.* Anatomical basis of a passive mechanism for ovum retention at the ampul-loisthmic junction // Anat. Rec.— 1988.— Vol. 221 — P. 841–845.
11. *Vasques G., Boeckx W., Brosens I.* Prospective study of tubal mucosal lesions and fertility in hydrosalpinges // Human Reproduction.— 1995.— Vol. 10.— P. 1075–1078.

DISTURBTION OF THE ENDOSALPINGEAL ULTRA-STRUC- TURE AS A STERILITY CAUSE UNDER DISTAL UTERINE TUBE OCCLUSION

Lyatoshinskaia P.V., Kira E.F., Bezhenar V.F., Novozhylova A.P.

■ **The summary:** We analyzed the ultra-structure of endosalpingian microbiopsies in 26 infertile patients with hydrosalpingites. We calculated the percentage of ciliated cells and estimated different parameters including the height of the epithelium, the presence of adhesions, epithelial desquamation, inflammatory cells and fibrosis in the wall. The microbiopsies were also investigated for their fine structure by transmission microscopy. Abnormalities of the kinocilia were detected. It was found that the formation of the hydrosalpingites is followed by the development of the deep dystrophic changes in endosalpinx. The latter can be the reason for the functional tubal disability in infertile patients.

■ **Key words:** hydrosalpingitis, endosalpinx ultra-structure, tube sterility, ciliary index

И.Г. Наджарян,
Д.Ф. Костючек

Кафедра акушерства и гинекологии,
Государственная медицинская
академия им. И.И. Мечникова,
Санкт-Петербург

ФАКТОРЫ РИСКА АКУШЕРСКО- ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ БЕРЕМЕННОСТИ И В РОДАХ, ПРИВОДЯЩИЕ К ПЕРИНАТАЛЬНЫМ ПОТЕРЯМ

■ В результате проделанной работы выявлены достоверные и прогностические факторы риска акушерско-гинекологической патологии при беременности и в родах, приводящие к перинатальным потерям. Обработка материалов проводилась методом однофакторного и дискриминационного анализа. Установлена взаимосвязь между факторами риска акушерско-гинекологической патологии и антенатальной, интранатальной, ранней неонатальной гибелью новорожденного (плода), дана их оценка. Обоснована необходимость более тщательного и регулярного диспансерного наблюдения беременных группы повышенного риска по перинатальным потерям, а также разработки системы медико-организационных технологий по распознаванию и прогнозированию патологии матери и плода на основе индивидуального моделирования.

■ **Ключевые слова:** перинатальные потери, прогностические факторы риска, акушерско-гинекологическая патология

Актуальность исследования состояния беременных женщин состоит в том, что осложнения беременности и родов теснейшим образом связаны с уровнем и структурой перинатальных потерь. Постоянно снижается сопротивляемость женщин к инфекционным заболеваниям. Проблема инфекционных заболеваний при беременности остается одной из актуальных в акушерстве [4, 7]. Перинатальные потери (ПП) в 99,4% связаны с отклонениями в течение беременности и родов. На жизнеспособность новорожденных детей отрицательное влияние оказывают внутриутробная гипоксия, асфиксия, врожденные пороки развития (ВПР), респираторные нарушения, внутриутробная инфекция (88%). Внутриутробная гипоксия и асфиксия занимают первое место на протяжении ряда лет и обуславливают до 40% всех случаев смерти, второе и третье места занимают ВПР и респираторные нарушения [1, 3, 5]. Одними из основных причин перинатальных потерь, связанных с заболеваниями матери, осложнениями беременности и родов, являются сексуально-трансмиссионные заболевания, поздние токсикозы, патологии плаценты, анемия беременных, нарушения кровообращения в пуповине и т.д. [3, 6].

Целью исследования является клинко-статистическая оценка факторов риска, формирующих акушерско-гинекологическую патологию при беременности и в родах, приводящую к перинатальным потерям (ПП).

Материалы и методы исследования

Объектом исследования явились 455 женщин репродуктивного возраста, имевшие ПП с 1997 по 2001 г. в трех родильных домах СПб.

В исследовании использовались: 1) комплект из 3020 первичных медицинских документов; 2) специально разработанная для данного исследования карта медико-статистического анализа «Программа по изучению перинатальных потерь» (455 карт). В медико-статистической карте объединены сведения о женщине и ее плоде (новорожденном), позволяющие раскрыть каждый компонент исследования в форму, доступную для математической обработки.

Статистическая обработка материалов исследования осуществлялась на персональном компьютере IBM PC (Intel Pentium III), Windows Millenium, с применением пакета прикладных статистических программ BMDP-90 (University of California, Los Angeles, 1990).

На первом этапе проводился однофакторный анализ. При оценке связей качественных показателей использовался метод анализа таблиц сопряженности (контингентности) (программа BMDP4F) с применением критерия достоверности связи ($p < 0,05$) χ^2 Пирсона. Методика данного этапа исследования обеспечила получение информации о количественных и качественных характеристиках факторов риска, приводящих к ПП,

что обеспечило выбор направления на втором этапе обработки материалов.

На втором этапе был использован многофакторный анализ. Для решения задачи классификации признаков по качественному (группирующему) показателю, а также для ранжирования признаков по степени влияния на этот показатель использовался линейный пошаговый дискриминантный анализ (программа BMDP7M). Включение признаков в дискриминантные уравнения и их ранжирование основывалось на величине F-критерия Фишера.

Составлены аналитические таблицы, проведен научный анализ полученных результатов.

Результаты исследования и обсуждение

В результате нашего исследования были выявлены факторы риска, по которым возможно определить принадлежность беременной к группе риска по ПП.

Среди сексуально-трансмиссионных заболеваний (СТЗ) наиболее значительными являются кандидоз, микоплазмоз, хламидиоз, сифилис, трихомониаз, которые являются достоверными факторами риска по ПП. Так, кандидоз был выявлен у 119 (26,2%), микоплазмоз у 97 (21,3%) беременных, такую же цифру составил хламидиоз — 97 (21,3%) случаев. Сифилис перенесли во время беременности 88 (19,3%) женщины, трихомониаз — 44 (9,7%). Соответственно, наличие микоплазмоза при беременности явилось прогностическим фактором риска для интранатальной гибели плода в 3% и ранней неонатальной смерти новорожденного в 2,8% случаев. Сифилис явился достоверным фактором риска антенатальной в 17,8%, интранатальной гибели плода в 1,3%, а также ранней неонатальной гибели новорожденного в 0,2% случаев. Трихомониаз во время беременности достоверно приводит к антенатальной в 9,3% и к интранатальной гибели плода в 0,2% случаев. Из этого следует, что перенесенный сифилис во время беременности явился одним из наиболее повреждающих факторов риска по ПП. Большую озабоченность вызывает группа не обследованных женщин на СТЗ — 242 (53,2%) случая, хотя в динамике лет есть положительные сдвиги.

При анализе течения беременности у женщин с ПП методом однофакторного ($p < 0,05$) и дискриминантного анализов были выявлены осложнения:

- Преэклампсия у 141 (31,1%) женщины, где легкая составила 109 (24,1%), тяжелая — 31 (6,8%) случаев. Она стала одним из прогностических факторов риска антенатальной в 21,8% и интранатальной гибели плода в 6,6% случаев.

- Хроническая фетоплацентарная недостаточность (ХФПН), субкомпенсированная у 231

(51%), ХФПН декомпенсированная у 266 (58,9%) женщин. ХФПН явилась достоверным фактором риска антенатальной в 47,2% и интранатальной гибели плода в 5,9% случаев. Прослеживается тенденция влияния на раннюю неонатальную смерть новорожденного в 4,9% случаев.

- Острая фетоплацентарная недостаточность (ОФПН) у 102 (22,6%) женщин, влияла на антенатальную в 14% и интранатальную гибель плода в 6,4% случаев. Острая и хроническая фетоплацентарная недостаточность приводит к нарушению микроциркуляции плаценты, а следовательно, к изменению ее функций с последующей дезадаптацией новорожденного в раннем неонатальном периоде.

- Инфекции мочевыводящих путей (бессимптомная бактериурия) выявлены у 148 (32,5%), причем 119 (26,1%) женщин были не обследованы. Эти осложнения явились прогностическим фактором риска антенатальной в 22% и интранатальной гибели плода в 5,5% случаев.

- Кольпиты различной этиологии выявлены у 246 (65,1%) женщин. Прогностически взаимосвязаны с интранатальной в 10,2% и ранней неонатальной гибелью новорожденного (плода) в 2% случаев. Не обследованы по данному фактору риска 31 (6,8%) беременная.

- Анемия беременных у 219 (48,2%) женщин; с преобладанием анемии первой степени — 172 (37,9%) случая; отмечался рост анемий второй степени за период 1997–2001 гг. Ухудшение здоровья беременных — следствие сложных экономических перемен в современном обществе. Анемия беременных явилась прогностическим фактором риска ранней неонатальной смерти новорожденного в 6,7% случаев.

Среди осложнений в родах у женщин с ПП прогностическими факторами риска, полученных в результате дискриминантного анализа, явились:

- обвитие пуповины у 93 (20,6%), приведшее к антенатальной в 11,5%, интранатальной в 4,7%, ранней неонатальной гибели новорожденного (плода) в 4,4% случаев;

- выпадение пуповины у 13 (2,9%) стало причиной антенатальной в 0,7% и интранатальной гибели плода в 1,6% случаев. Уровень данного патологического состояния вырос в 2 раза за период 1997–2001 гг.;

- преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП) была у 57 (12,6%), за период 1997–2001 гг. ее показатель увеличился в 2 раза, явилась причиной низкой оценки новорожденных при рождении (0–2 балла) по шкале Апгар в 3,2% случаев.

Нами отмечен факт увеличения числа ПП при срочных родах. У женщин ПП были при:

- срочных родах — 126 (27,7%) случаев; антенатальная, интранатальная и ранняя неонатальная гибель новорожденного (плода) составила 15,4, 8,1, 4,2% случаев соответственно;

- преждевременных родах (в 28–33 недели гестации) — 224 (49,2%) случая; антенатально погибли — 36,9%, интранатально — 4,6% плодов и ранняя неонатальная смерть наступила у 7,7% новорожденных;

- преждевременных родах (в 34–37 недели гестации) — 103 (26,6%) случая, при этом смерть наступила антенатально у 17,8%, интранатально у 3,5% и ранняя неонатальная смерть новорожденного составила 1,3% случаев;

- перенесенной беременности — 2 (0,4%) антенатально погибших плода.

К прогностическим факторам риска по ПП относится многоплодие, которое было у 14 (3,1%) женщин, в 1,1% привело к интранатальной и в 0,5% случаев к ранней неонатальной гибели новорожденного (плода); отхождение мекония в околоплодные воды у 301 (66,3%) женщин, что в 6,8% привело к интранатальной, в 2,4% к ранней неонатальной гибели новорожденного (плода); внутриутробная гипоксия плода у 394 (87,2%) женщин, которая достоверно в 65,5% привела к антенатальной, в 10% к ранней неонатальной гибели новорожденного (плода). Выявлена прямая взаимосвязь между отхождением мекония в околоплодные воды и внутриутробной гипоксией плода. Внутриутробная гипоксия, наряду с асфиксией, приводит к повреждению центральной нервной системы и соответственно к росту ПП; внутриутробная инфекция (ВУИ) у 408 (90,1%) беременных играла главенствующую роль в причинах ПП. Отмечено преобладание ВУИ в антенатальный период — 389 (85,9%) случаев. В большинстве своем это была бактериальная инфекция (стрептококк группы В, золотистый, эпидермальный стафилококки, кишечная палочка, клебсиелла) — 292 (64,5%) случая, а также сифилитическая у 60 (13,2%) и хламидийная инфекции у 106 (23,4%) плодов (новорожденных). Бактериальная инфекция в 48,4% привела к антенатальной в 9,8% к интранатальной и в 6,6% к ранней неонатальной гибели новорожденного (плода). ВУИ явилась основным заболеванием в 82 (18%) случаях ПП. Признаками ВУИ плода определены угроза прерывания беременности, изменение количества околоплодных вод, недоношенность, гипотрофия. Основным клиническим синдромом при ВУИ является синдром дыхательных расстройств (СДР). Учитывая все вышеперечисленное, этиотропное лечение необходимо проводить даже при латентном состоянии возбудителя.

Среди причин ПП со стороны плода (новорожденного) наиболее достоверными были

пневмонии различной этиологии у 95 (21%): бактериальная пневмония — 55 (12,1%), хламидийная пневмония — 15 (3,3%) случаев. Бактериальная пневмония стала причиной в 5,9% антенатальной и в 4,4% ранней неонатальной гибели новорожденного (плода), хламидийная пневмония привела в 0,9% случаев к ранней неонатальной смерти новорожденного. К достоверным факторам риска относится также гнойный менингит — 43 (9,5%) случая, который в 4,4% привел к антенатальной гибели плода, а в 2,2% — к ранней неонатальной гибели новорожденного.

ПП возникали вследствие антенатальной асфиксии в 276 (60,7%) случаях. Она стала причиной антенатальной гибели плодов в 86,25% случаев. Одними из причин антенатальной асфиксии явились: 1) отхождение мекония в околоплодные воды — 251 (55,4%); 2) задержка внутриутробного развития плода (ЗВРП) — 112 (24,7%); 3) незрелость сурфактантной системы легких — 46 (10,2%); 4) врожденные пороки развития (ВПР) плода — 37 (8,2%); 5) дыхательный и метаболический ацироз (СДР) — 33 (7,3%) случаев.

Интранатальная асфиксия была у 79 (17,4%) плодов (новорожденных). Она стала одной из основных причин интранатальной и ранней неонатальной гибели новорожденных (плодов) в 100 и 8,2% соответственно. Причинами интранатальной асфиксии были: 1) тазовое предлежание плода — 49 (10,8%); 2) длительные роды — 46 (10,2%); 3) аномалия положения плода (косое, поперечное) — 12 (2,6%); 4) акушерские шипцы — 3 (0,7%) случаев.

Немаловажное значение имели такие факторы риска как:

- Недоношенность плода (новорожденного) у 311 (68,7%), которая стала одной из причин антенатальной в 51,7% и интранатальной гибели плодов в 7,3% случаев. Известно, что у недоношенных детей чаще наблюдаются родовые травмы, асфиксия, ателектаз легких, болезни органов дыхания [7].

- Нарушение сердечного ритма плода (новорожденного) у 284 (62,7%), что привело к 52,8% антенатальной и к 6,6% интранатальной гибели плодов.

- Преждевременное отхождение околоплодных вод у 102 (22,5%) женщин, приведшее к антенатальной в 11%, к интранатальной в 6,2% и к ранней неонатальной гибели новорожденного (плода) в 6% случаев.

- Аспирация плодом (новорожденным) околоплодных вод у 236 (52,2%), мекония у 20 (4,4%) — всего 256 (56,6%) случаев. Это привело к ранней неонатальной гибели новорожденного в 4,4%.

- ВПР в 60 (13,3%) случаях, где ВПР несовместимые с жизнью имели 40 (8,9%) плодов

Таблица

Факторы риска акушерско-гинекологической патологии при беременности и в родах, приводящие к перинатальным потерям

№	Факторы риска	1997 г.		2001 г.	
		n	%	n	%
1.	СТЗ:	82	18,1	64	14,1
	микоплазмоз*	28	6,2	24	5,3
	сифилис	24	5,3	15	3,3
	кандидоз*	22	4,8	19	4,2
	трихомониаз	8	1,8	6	1,3
	не обследованы*	64	1,3	42	9,2
2.	Презкламсия*:	30	6,6	33	7,3
	легкой степени	24	5,3	24	5,3
	тяжелой степени	6	1,3	9	2
3.	ХФПН субкомпенсированная	31	6,9	68	15,1
4.	ХФПН декомпенсированная	51	11,3	60	13,3
5.	ОФПН	20	4,4	24	5,3
6.	Инфекции мочевыводящих путей:	75	16,5	43	9,5
	бессимптомная бактериурия	28	6,2	28	6,2
	не обследованы	47	10,3	15	3,3
7.	Кольпит (различной этиологии)	74	16,3	66	14,5
	не обследованы	5	1,1	6	1,3
8.	Анемия беременных	48	10,5	52	11,4
9.	Обвитие пуповины	22	4,9	28	6,2
10.	Выпадение пуповины	3	0,7	6	1,3
11.	ПОНРП	8	1,8	17	3,7
12.	ПП при:	104	22,9	94	20,7
	преждевременные роды (на 28–33 нед)	66	14,5	42	9,2
	срочные роды	19	4,2	36	7,9
	преждевременные роды (на 34–37 нед)	18	4	16	3,5
	перинатальная беременность (более 42 нед)	1	0,2	—	—
13.	Многоплодие	4	0,9	1	0,2
14.	Отхождение мекония в околоплодные воды	65	14,3	52	11,5
15.	Внутриутробная гипоксия плода	85	18,8	87	19,2
16.	Внутриутробная инфекция	90	19,2	88	19,4
17.	Инфекции у новорожденного* (бактериальная, хламидийная пневмония, гнойный менингит)	34	7,5	20	4,3
18.	Аntenатальная асфиксия*:	61	13,4	49	10,8
	отхождение мекония в околоплодные воды	57	12,6	4	8,8
	ЗВРП	20	4,4	21	4,6
	незрелость сурфактантной системы легких	19	4,2	9	2
	СДР	12	2,6	9	2
	ВПР	7	1,5	12	2,6

* — прогностические факторы риска по перинатальным потерям.

Окончание таблицы

№	Факторы риска	1997 г.		2001 г.	
		n	%	n	%
19.	Интранатальная асфиксия*:	14	3,1	23	5,1
	длительные роды	14	3,1	13	2,9
	тазовое предлежание плода	13	2,9	5	1,1
	аномалия положения плода	1	0,2	2	0,4
	акушерские щипцы	1	0,2	—	—
20.	Недоношенный ребенок	78	17,2	59	13
21.	Нарушение сердечного ритма ребенка	76	16,8	50	11
22.	Преждевременное отхождение околоплодных вод	23	5,1	26	5,7
23.	Аспирация плодом*:	51	11,2	56	12,4
	околоплодные воды	49	10,8	51	11,3
	меконий	2	0,4	5	1,1
24.	ВПР*:	18	4	16	3,5
	ЦНС и органов чувств	6	1,3	8	1,8
	гидроцефалия новорожденного	3	0,7	2	0,4
	сердечно-сосудистой системы	5	1,1	4	0,9
	почек и мочевыводящей системы	4	0,9	2	0,4
25.	Множественные ВПР*	6	1,3	6	1,3
26.	Водянка серозных полостей	4	0,9	3	0,7
27.	ЗВРП:	31	6,8	29	6,5
	I степени	21	4,6	18	4
	II степени	9	2	11	2,4
	III степени	1	0,2	—	—
28.	Хромосомные аномалии	5	1,1	2	0,4
29.	Патология плаценты*:	43	9,5	34	7,5
	хориодецидуит	30	6,6	10	2,2
	хориоамнионит	13	2,9	24	5,3

* — прогностические факторы риска по перинатальным потерям.

(новорожденных). Они стали причиной антенатальной в 4%, интранатальной в 5,5% и в 3,6% ранней неонатальной гибели новорожденных (плодов). Большую часть ВПР составили пороки развития центральной нервной системы (ЦНС) и органов чувств — 38 (8,4%) случаев, где гидроцефалия была у 13 (2,9%) плодов и в 1,4% достоверно произошла интранатальная гибель. Наблюдается рост данной патологии за период 1997–2001 гг. ВПР сердечно-сосудистой системы заняли 2-е место — 18 (4%), 3-е место — ВПР почек и мочевыводящей системы в 15 (3,3%) случаях. Множественные ВПР были у 21 (4,6%) плода (новорожденного), прогностически значимые для антенатальной в 1,7%, интранатальной в 2% и ранней неонатальной смерти новорожденного (плода) в 0,4% случаев.

• Водянка серозных полостей у 10 (2,2%) плодов (новорожденных), достоверно влияет в 0,7% на раннюю неонатальную смерть новорожденного.

• ЗВРП была у 147 (32,5%) плодов (новорожденных), при этом превалировала ЗВРП I степени — 87 (19,2%) случаев, но возросло количество ЗВРП II степени за период 1997–2001 гг. Среди новорожденных с ЗВРП в 4 раза выше уровень ПП, чем у детей с оптимальными размерами [2]. Антенатально погибли 24,8% плодов, ранняя неонатальная смерть новорожденного составила 3,5% случаев.

• Хромосомные аномалии у 12 (2,7%) плодов (новорожденных), которые стали одной из причин интранатальной гибели плода в 1,2% случаев. Снижение показателей данной патологии является одной из заслуг медико-генети-

ческого консультирования женщин группы риска по ПП.

Патология последа в большой мере характеризовалась хориоамнионитом у 100 (22,1%) и хориодецидуитом у 109 (24,1%) женщин. Хориоамнионит в 14,1% явился причиной антенатальной и в 4,6% интранатальной гибели плода, хориодецидуит же повлиял в 15,7% на низкую оценку новорожденного (0–6 баллов) по шкале Апгар.

Все данные получены в результате однофакторного и дискриминантного анализов.

В результате нашего исследования мы пришли к заключению, что акушерско-гинекологическая патология при беременности и в родах является одним из достоверно прогностических факторов риска, приводящих к ПП.

Динамика факторов риска акушерско-гинекологической патологии при беременности и в родах, приводящих к ПП за 5 лет, отображена в таблице.

Заключение

Таким образом, тщательное и регулярное диспансерное наблюдение беременных в условиях женской консультации и периодическая госпитализация, наряду с другими лечебно-профилактическими мероприятиями, позволят снизить частоту осложнений беременности, а также акушерских осложнений в родах. Реальная профилактика базируется на диагностике субклинических нарушений состояния беременной женщины и превентивной их коррекции, что предупреждает развитие тяжелых форм поражений плода (новорожденного), определяет низкую перинатальную смертность. Целесообразна дифференцированная организация медико-социальной помощи семьям на основании выделения групп приоритетных семей. Разработка системы медико-организационных технологий по раннему распознаванию и прогнозированию патологии матери и плода на основе индивидуального

моделирования является одним из основных факторов, снижающих ПП.

Литература

1. Баранов А.Н., Санников А.Л., Банникова Р.В. Медико-социальные аспекты репродуктивного здоровья женщин. — Архангельск: Изд-во АГМА, 1997. — 177 с.
2. Веселов Н.Г. Социальная педиатрия: Курс лекций. — СПб.: Ривьева, 1996. — 394 с.
3. Гневашева Т.В. Факторы риска и прогноз смерти детей в возрасте до 1 года на Европейском севере России // Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — Архангельск, 2000. — 27 с.
4. Горюков В.Н. Перспективные направления изучения социально-гигиенических и медицинских аспектов планирования семьи // Профилактика и пути коррекции нарушений репродуктивной функции в семье: Сб. науч. тр. — М., 1990. — С. 7–10.
5. Игнатъева Р.К., Кадеркаева Н.И., Жарковская С.В., Бурякова А.К. Современные тенденции в состоянии здоровья новорожденных и их матерей в период беременности и родов в условиях промышленного города // Педиатрия. — 1990. — № 4. — С. 14–20.
6. Малакова Е.М. Клинико-морфологические критерии и патогенез синдрома дыхательных расстройств у новорожденных детей // Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. — Томск, 2000. — 30 с.
7. Шенин О.П. Современные тенденции состояния подрастающего поколения страны // Вопросы охраны материнства и детства. — 1990. — Т. 35. — № 2. — С. 3–7.
8. Fortney J.A., Higgins J.E. The effect of birth interval on perinatal survival and birth weight // Publ. Health. — 1994. — 98. — № 2. — P. 73–83.

RISK FACTORS OF OBSTETRIC-GYNAECOLOGICAL PATHOLOGY IN PREGNANCY AND DELIVERY, RESULTING IN PERINATAL LOSSES

Nagaryan I.G., Kostyuchek D.F.

■ **The summary:** Unfavourable current gestation process is reflected in a level and structure of perinatal losses (PL). Prognostic risk factors of obstetric-gynaecological pathology of PL are revealed. Real prophylaxis of PL is based on diagnostics of subclinical infringements of pregnant condition and their preventive corrections.

■ **Key words:** perinatal losses, prognostic risk factors, obstetric-gynaecological pathology



В.Ф. Беженарь¹, Ю.В. Цвелев¹,
А.И. Левшанков², И.Б. Каплун¹,
А.В. Щеголев², Д.В. Кандыба³,
А.В. Савелло³

Кафедра акушерства и гинекологии
им. А.Я. Красовского¹,
Кафедра анестезиологии
и реаниматологии²,
Кафедра нейрохирургии³
Военно-медицинской академии,
Санкт-Петербург

ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ В АКУШЕРСКО-ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

■ В клинической лекции рассмотрены этиология, патогенез, принципы диагностики и методы лечения тромбоэмболических осложнений, которые наиболее часто встречаются в практике акушера-гинеколога. Представлены собственные клинические наблюдения, позволяющие авторам сформулировать основные принципы профилактики тромбозов в акушерстве и гинекологии.

■ **Ключевые слова:** тромбоз легочной артерии, тромбоэмболические осложнения, тромбоз глубоких вен, гинекологические операции, осложнения беременности и родов, низкомолекулярные гепарины

Актуальность проблемы

Профилактика тромбоэмболических осложнений (ТЭО) у больных хирургического профиля — серьезная проблема современного здравоохранения. Тромбоз легочной артерии (ТЭЛА) — ведущая причина летальности после гинекологических операций по поводу рака и обуславливает примерно 20% случаев смерти после гистерэктомии [7, 9, 10]. Факторами риска ТЭО во время беременности являются: кесарево сечение, тяжелый гестоз, ожирение, гипертоническая болезнь, применение комбинированных оральных контрацептивов до беременности и др. Тромбоз глубоких вен (ТГВ) при беременности возникает в 5–6 раз чаще, чем у небеременных женщин аналогичного возраста, а при оперативном родоразрешении — в 10–15 раз [5, 8, 9]. ТЭЛА — наиболее частая причина материнской смерти [5]. В связи с этим важнейшей задачей акушерства и гинекологии следует признать профилактику ТЭО. Степень риска ТЭО и основные принципы их профилактики отражены в принятых Международном [7], Европейском [13] и Российском [8] консенсусах. Однако на сегодняшний день некоторые вопросы остаются не вполне ясными и не решенными. В частности, необходимо проведение или завершение обширных международных исследований для выработки рекомендаций по следующим вопросам [7]:

- уточнение дозы низкомолекулярного гепарина (НМГ) при высоком риске интраоперационного кровотечения и экстренных операциях;
- уточнение продолжительности профилактического применения антикоагулянтов в послеоперационном периоде при сохраняющемся высоком риске ТЭО;
- определение оптимальной продолжительности и методов лечения тромбозов, развившихся во время беременности.

Этиология

Несмотря на серьезные успехи и достижения в области современной гемостазиологии, а также широкое применение антикоагулянтов в клинической практике, частота тромботических осложнений в акушерской практике, а также после гинекологических операций не имеет тенденции к снижению. Чаще тромбозы встречаются при сопутствующих ишемической болезни сердца (ИБС), гипертонической болезни, сахарном диабете

и других заболеваниях, в послеоперационном и послеродовом периодах, нередко поражая сердце, головной мозг, легкие, почки и другие жизненно важные органы. Учащение частоты тромбоэмболической болезни обусловлено, с одной стороны, увеличением числа сердечно-сосудистых заболеваний, при которых тромбозы встречаются наиболее часто, с другой — расширением показаний для оперативного лечения ряда заболеваний, ростом частоты оперативного родоразрешения. Не всегда в должной мере учитываются факторы риска тромбообразования и те воздействия на гемостаз, которые происходят в организме в период беременности, а также в результате оперативных вмешательств и заболеваний. Этому также способствуют и внутривенные инфузии ряда лекарственных средств, раздражающих и травмирующих эндотелий сосудистой стенки, широкое применение стероидных гормонов и их аналогов, угнетающих фибринолиз. Степень риска тромбообразования возрастает с возрастом, при ожирении, злокачественных опухолях, повторных операциях, курении [1].

Общая частота тромбоэмболических осложнений после гинекологических операций достигает 20 % и сравнима с показателями после хирургических операций [9, 11]. ТЭЛА является ведущей причиной летальности после онкогинекологических операций. ТГВ при беременности возникает у 0,13–0,5 на 1000 родоразрешившихся женщин и у 0,61–1,5 на 1000 в послеродовом периоде [12]. Повышена частота ТГВ у женщин, принимающих гормональные препараты

с содержанием 50 мкг и более эстрогенов. Оральные контрацептивы с низкими дозами эстрогенов увеличивают опасность возникновения ТГВ на фоне тромбофилических состояний (лейденская мутация фактора V, резистентность к активированному протеину С (aPC-резистентность, гипергомоцистеинемия) и др.). Наиболее важными факторами риска ТЭЛА при беременности являются кесарево сечение, возраст матери и тромбофилические состояния.

Достаточно редким состоянием является врожденная предрасположенность к тромбозам. Частота врожденной тромбофилии у больных с ТГВ приближается к 8 % [13]. Степень риска ТЭО оценивается по модифицированной классификации С. Samama, M. Samama (1999) [14] (табл. 1), так как от нее зависит частота развития ТЭО (табл. 2).

Патогенез

Патогенез тромбообразования на сегодняшний день представляется весьма сложным и, к сожалению, отнюдь не до конца изученным. Причинно-следственные отношения между разными тромбогенными проявлениями не однозначны. Тем не менее бесспорным считается то, что определяющим в развитии тромбоза является состояние сосудистой стенки, снижение ее антиагрегационной, антикоагулянтной и фибринолитической активности вследствие атеросклеротического, инфекционного, иммунного, механического, метаболического и других повреждений эндотелия, его дисфункции. При

Таблица 1

Степени риска послеоперационных ТЭО в акушерстве* и гинекологии (по С. Samama и M. Samama, 1999, в модификации)

Риск	Факторы риска, связанные с:	
	операцией	состоянием больной
Низкий (IA)	I. Неосложненные вмешательства продолжительностью до 45 мин (аппендэктомия, лапароскопия, аборт, роды, гистероскопия).	A. Отсутствуют
Умеренный (IB, IC, IIA, IIB)	II. Большие вмешательства (холецистэктомия, кесарево сечение, субтотальная гистерэктомия)	B. Возраст > 40 лет Варикозные вены Недостаточность кровообращения Постельный режим > 4 дней Инфекция Ожирение Послеродовый период (1 месяц)
Высокий (IIC, IIIA, IIIB, IIIC)	III. Расширенные вмешательства (тотальная гистерэктомия, расширенная гистерэктомия)	C. Онкологические заболевания ТГВ и ТЭЛА в анамнезе Паралич нижних конечностей Тромбофилии

* — риск ТЭО у акушерских пациенток с преэклампсией и другими факторами неизвестен, однако необходимо учитывать возможность профилактики.

Таблица 2

Частота развития венозных ТЭО в зависимости от степени риска (по E. Salzman и J. Hirsh., 1982)

Степень риска	Частота осложнений (по данным объективных тестов)		
	Тромбоз вен голени, %	Тромбоз проксимальных вен, %	Смертельная легочная эмболия, %
Низкая	< 10	< 1	< 0,01
Умеренная	10–40	2–10	0,1–0,7
Высокая	40–80	10–30	1–5

этом снижается простациклингенерирующая способность сосудистой стенки, появляется возможность контакта тромбоцитов с субэндотелием и интенсивного поступления в кровоток активаторов агрегации тромбоцитов. В свою очередь, повреждение сосудистой стенки приводит к выключению ее рецепторного аппарата и местной депрессии фибринолиза, замедлению процесса лизиса тромба [6].

В послеоперационном (послеродовом) периоде у женщин, находящихся в малоподвижном состоянии, в связи с нарушением циркуляции крови создаются условия для образования тромбов, особенно в венах нижних конечностей. В III триместре беременности возрастает физиологическая гиперкоагуляция и снижается фибринолиз, а в родах увеличивается венозный стаз и происходит повреждение сосудов, т. е. присутствуют все компоненты триады Вирхова, вызывающие внутрисосудистое тромбообразование. Патологическое течение родов (слабость или дискоординация родовой деятельности, патологическая кровопотеря, оперативное родоразрешение и др.) может привести к прогрессированию тромбогенного процесса [2, 5, 6].

При замедлении внутрисосудистого кровотока изменяется эндотелий сосудов, нарушается его питание, возникают локальные расстройства метаболизма с понижением рН среды, незначительный гемолиз эритроцитов, при которых в кровоток поступают АДФ, эритроцитарный тромбопластин, стимулирующие адгезию и агрегацию тромбоцитов, активацию системы гемостаза. Следовательно, создаются условия для адгезии тромбоцитов к стенке сосудов с замедленным кровотоком, их агрегации, накопления тромбина с последующим образованием тромбов. Значение в тромбогенезе изменений свойств самой крови (исключая врожденную тромбофилию) проявляется только при повреждении сосудистой стенки (от атеросклеротического, воспалительного до метаболического). При интактном состоянии сосудистой стенки тромбоз в принципе не возможен даже при изменении свертываемости крови (депрессии антикоагулянтного потенциала и фибринолиза).

Важно понимать, что механизмы артериального и венозного тромбоза различны. Если при

артериальном тромбозе ведущим механизмом является поражение и дисфункция сосудистой стенки и активация тромбоцитов, то тромбообразование в венозном русле связано с системной гиперкоагуляцией, замедлением и нарушением кровотока [4].

В результате поражения клапанного аппарата сердца, особенно митрального клапана в сочетании с мерцательной аритмией, может развиваться внутрисердечный тромбоз. Постоянное присутствие в активном кровотоке инородного тела (искусственные клапаны сердца), травма крови, хронический ревматический или инфекционный эндокардит, изменения гемодинамики, стенозирующий эффект внутрисердечного клапана в течение многих лет болезни predisполагают к тромбообразованию.

Клиническая диагностика

ТЭЛА развивается остро. Появляются тахикардия, одышка, кашель, в мокроте обнаруживают прожилки крови, повышается температура тела. Факторы риска и этапы диагностики ТЭЛА отражены в табл. 3.

В 90 % случаев ТЭЛА подозревают на основании клинических симптомов, таких как одышка, боль в грудной клетке и обморок. Плевральная боль в сочетании с одышкой или без нее является наиболее частым симптомом ТЭЛА и возникает в результате дистальных эмболий, вызывающих раздражение плевры. При рентгенографии обычно выявляют уплотнение легочной ткани, связанное с накоплением крови в альвеолах, а не инфарктом легкого. Остро возникшая изолированная одышка обычно является результатом «центральной» ТЭЛА, которая нередко сопровождается болями за грудиной и более выраженными гемодинамическими нарушениями. Иногда одышка развивается постепенно в течение нескольких недель. При «центральной» ТЭЛА могут наблюдаться также обморок, признаки шока (снижение АД, олигурия, холодные конечности и т. д.) или острой правожелудочковой недостаточности. Для оценки вероятности ТЭЛА важное значение имеет наличие факторов риска тромбоэмболических осложнений. При рентгенографии чаще всего обнаруживают

Таблица 3

Факторы риска и этапы диагностики тромбоэмболии

Этапы диагностики	Факторы риска
При анализе анамнеза	Использование гормональной контрацепции Операция на органах малого таза или в брюшной полости продолжительностью более 30–45 мин Операция на сердце Наличие искусственных клапанов сердца или других имплантатов Послеоперационная инфильтрация Тромбоз или тромбоэмболия Злокачественные гинекологические заболевания, особенно яичников
При изучении экстрагенитальных заболеваний	Ожирение Варикозное расширение вен Нефротический синдром Синдром гипервязкости крови Патология тромбоцитов Серповидно-клеточная анемия
При объективном осмотре	Пожилой возраст Общее тяжелое состояние (пневмония, дегидратация, раковая интоксикация, сердечная недостаточность)
При клинико-лабораторном обследовании	Гиперкоагуляция (недостаточность антитромбина III, протеина С и протеина S) Положительный тест на волчаночный антикоагулянт (антифосфолипидный синдром) Дефект фибринолитической системы — нарушение выработки тканевого активатора плазминогена (tPA) или избыточная выработка ингибитора tPA Низкое содержание гемоглобина, обусловленное генетическими нарушениями
Во время операции и в послеоперационном периоде	Экстренность операции Выполнение операции при наличии факторов анестезиологического и инфекционного риска Продолжительная операция, большой объем вмешательства и обширность раневой поверхности Неполноценность гемостаза Установление дренажных трубок Развитие гнойно-воспалительных осложнений с гипертермической реакцией

ателектаз, плевральный выпот или повышение диафрагмы, однако эти изменения неспецифичны, поэтому рентгенологические данные главным образом позволяют исключить другие причины одышки и боли в грудной клетке. На ЭКГ выявляют признаки перегрузки правого желудочка, которые обычно возникают при более массивной ТЭЛА. Хотя клиническая картина ТЭЛА вариабельна, тем не менее она обычно позволяет выделить пациентов, у которых вероятность наличия этого состояния является низкой или высокой.

Сцинтиграфия легких. Этот метод исследования играет ключевую роль при обследовании больных с предполагаемой ТЭЛА, так как он является неинвазивным и активно изучался в клинических исследованиях. Для перфузионной сцинтиграфии используют меченные макроагрегаты альбумина. При окклюзии ветвей легочной артерии нарушается заполнение капиллярного русла радиоактивным препаратом ниже участка сужения. Для вентилиционной сцинтиграфии применяют различные препараты, в том числе Sim-Криптон, 99m-Tc-DTPA и др. Примерно у 25 % больных с предполагаемой

ТЭЛА изменения при сцинтиграфии отсутствуют, что позволяет отказаться от применения антикоагулянта. В 25 % случаев положительные результаты сцинтиграфии, наоборот, подтверждают диагноз и являются основанием для антикоагулянтной терапии. В остальных случаях необходимы дополнительные исследования.

Ангиография легких. Безопасность ангиографии легочных артерий значительно увеличилась за последние годы. В настоящее время риск смертельных или серьезных осложнений составляет примерно 0,1 и 1,5 % соответственно. Целесообразность ангиографии определяется доступностью неинвазивных методов, состоянием больного и необходимостью точного диагноза. Ее считают методом выбора, если результаты неинвазивных исследований оказываются спорными или отсутствуют. К возможным показаниям к ангиографии относят также очень высокий риск кровотечения (например, в нейрохирургии) или наличие других противопоказаний к тромболитической терапии или назначению гепарина. Ангиографическими критериями диагноза ТЭЛА являются полная обструкция сосуда или дефект наполнения.

Непрямыми признаками ее могут быть замедление тока контрастного вещества, региональная гипоперфузия или пониженный венозный отток. Необходимо отметить, что информативность последних признаков не установлена. Чувствительность ангиографии в диагностике ТЭЛА составляет около 98%, а специфичность — 95–98%.

Спиральная компьютерная томография. Современные методы компьютерной томографии с введением контрастного вещества обеспечивают прямую визуализацию тромба в легочных артериях. Чувствительность этого метода более высокая при локализации эмбола, в основных долевых и сегментарных легочных артериях и ниже при поражении субсегментарных и более периферических артерий. В настоящее время компьютерная томография все шире используется в клинической практике в качестве метода скрининга ТЭЛА или в комбинации со сцинтиграфией легких и эхокардиографией.

Эхокардиография. Ультразвуковое исследование сердца помогает в дифференциальной диагностике возможных причин одышки, боли в груди, коллапса, в частности инфаркта миокарда, инфекционного эндокардита; расслоение аорты, тампонады сердца и др. Кроме того, результаты эхокардиографии могут косвенно подтвердить диагноз ТЭЛА при наличии перегрузки или дисфункции правого желудочка и признаков легочной гипертензии. Типичные эхокардиографические изменения при гемодинамически значимой ТЭЛА включают в себя дилатацию и гипокинезию правого желудочка, увеличение отношения размеров правого и левого желудочков, расширение проксимальной части легочной артерии, увеличение скорости потока регургитации крови через трикуспидальное отверстие и нарушение кровотока в выносящем тракте правого желудочка. Более специфическим признаком ТЭЛА могут быть особенности региональной систолической функции правого желудочка. По неясной причине гипокинезия при ТЭЛА не распространяется на верхушечный сегмент правого желудочка.

Выявление тромбоза глубоких вен. По данным аутопсий, источником ТЭЛА в 90% случаев являются тромбы из глубоких вен нижних конечностей. При венографии остаточные признаки тромбоза глубоких вен выявляют у 70% больных ТЭЛА, подтвержденной при ангиографии. Диагностика тромбоза глубоких вен при подозрении на ТЭЛА имеет важное значение, так как наличие тромба в венах нижних конечностей само по себе обосновывает антикоагулянтную терапию и исключает необходимость в дополнительных (в частности инвазивных) исследованиях. В прошлом для диагностики тромбоза

использовали импедансфлюксиметрию, однако чувствительность этого метода оказалась низкой (около 60%), поэтому в настоящее время основным методом исследования является дуплексная двухмерная компрессионная эхография, которая позволяет изучить состояние бедренных и подколенных вен. Признаками тромбоза являются наличие гиперэхогенного образования или невозможность компрессии вены. Чувствительность и специфичность последнего симптома у больных проксимальным тромбозом глубоких вен, сопровождающимся клиническими проявлениями, составляют 95 и 98% соответственно. Однако информативность его ниже при поражении вен голени и отсутствии симптомов. У большинства больных ТЭЛА отсутствуют клинические признаки тромбоза глубоких вен. При эхографии его обнаруживают у 30–50% пациентов с подтвержденной ТЭЛА, поэтому отсутствие эхографических изменений не позволяет исключить этот диагноз. В то же время специфичность ультразвукового исследования у больных ТЭЛА очень высокая (97%).

D-димеры. Продукт распада перекрестно-связанного фибрина. Нормальный уровень D-димеров, который следует оценивать с помощью метода ELISA, позволяет исключить ТЭЛА. Однако этот показатель недостаточно специфичен, так как концентрация фибрина повышается при многих состояниях, в том числе раке, воспалении, инфекции, некрозе. Так, у пожилых людей и пациентов, находящихся в стационаре, уровень D-димеров нормальный менее чем в 10% случаев.

Стратегия диагностики

Предполагаемая ТЭЛА в отделении неотложной терапии. Обследование пациентов, которых госпитализируют в отделение реанимации и интенсивной терапии с подозрением на ТЭО, в том числе и ТЭЛА, необходимо начинать с оценки системы гемостаза с использованием наиболее информативных показателей (приложение 1). Одновременно проводят эхографию вен нижних конечностей и сцинтиграфию легких. Комбинация этих методов и уровня D-димера позволяет установить определенный диагноз лишь в 65% случаев. Необходимость в ангиографии можно снизить, если одновременно учитывать клиническую вероятность ТЭЛА. Во многих центрах сцинтиграфия легких и ангиография могут быть заменены компьютерной томографией, хотя роль этого метода нуждается в дополнительном изучении.

Предполагаемая ТЭЛА у госпитализированных больных. Диагностика ТЭЛА у больных, находя-

шихся в хирургических отделениях, представляет собой серьезную проблему, учитывая низкую информативность некоторых неинвазивных методов у этой категории пациентов. Так, уровень D-димера, повышающийся при многих состояниях, позволяет исключить ТЭЛА лишь у 10 % таких больных. Клиническая оценка вероятности ТЭЛА часто менее полезна, так как у подавляющего большинства оперированных больных имеется по крайней мере средний риск тромбоэмболических осложнений. Соответственно, для подтверждения диагноза ТЭЛА у стационарных больных чаще требуется ангиография.

Предполагаемая массивная ТЭЛА. Отдельной проблемой является диагностика массивной ТЭЛА, т.е. сопровождающейся шоком или гипотонией. У таких пациентов в первую очередь следует исключить кардиогенный шок, тампонаду сердца и расслоение аорты, поэтому наиболее информативным методом является эхокардиография, которая позволяет выявить признаки острой легочной гипертензии и перегрузки правого желудочка, характерные для ТЭЛА. Если состояние больного очень нестабильно, то тромболитическая терапия может быть начата на основании эхокардиографических данных. Если же симптоматическая терапия позволяет стабилизировать состояние, то диагноз следует подтвердить с помощью сцинтиграфии легких, спиральной компьютерной томографии или чреспищевод-

ной эхокардиографии. Отсутствие изменений на сцинтиграмме является основанием для поиска другой причины шока.

Тактические принципы использования антикоагулянтных, антиагрегантных и тромболитических препаратов у акушерско-гинекологических больных

Основные группы препаратов и заболевания, при которых они используются в хирургической практике, представлены в табл. 4. Следует помнить, что назначение и дозировка препаратов, влияющих на гемостаз, реакция больной всегда индивидуальна. При одних и тех же заболеваниях, но в зависимости от клинических обстоятельств, могут быть использованы разные группы препаратов или разные их дозы.

Прямые антикоагулянты

Гепарин, основной препарат этой группы, выделен в 1916 году из печени, в связи с чем и получил свое название. По своей химической природе является гликозаминогликаном, продуцируется некоторыми клетками человека и животных и обладает ингибирующим действием на свертывающую систему как *in vivo*, так и *in vitro*. В фармакологической практике гепарин представлен в двух вариантах: классический нефракционированный гепарин и группа

Таблица 4

Антикоагулянтная и антиагрегантная терапия в хирургической практике

Прямые антикоагулянты		
Профилактические дозы	Лечебные дозы	Тотальная гепаринизация
1. Профилактика тромбообразования при стенозирующих поражениях артерий и выполняемых в связи с этим операциях реваскуляризации	1. Неоперированные больные с тромботическими эпизодами, развившимися в хирургической клинике (острый инфаркт миокарда, острый тромбоз магистральных артерий)	Обеспечение кратковременного несвертывания крови при искусственном кровообращении и экстракорпоральной детоксикации
2. Различные виды ангиопатий с нарушениями трофики тканей (артериовенозные анастомозы, ангиодисплазии, гестоз и др.)	2. Больные после эндоваскулярных вмешательств — ангиопластика, в том числе коронарореперфузии	
3. Профилактика венозных тромбозов и ТЭО у больных с умеренным и высоким риском	3. Сопровождение тромболитической терапии 4. Лечение венозных тромбозов и ТЭО, развившихся в послеоперационном периоде	
Непрямые антикоагулянты		
Длительная профилактика (или прерывание) тромбообразования и ТЭО в венозной системе при тромбофлебитах и флелотромбозах. Используются самостоятельно, в сочетании с профилактическими дозами низкомолекулярных гепаринов и антиагрегантов и как продолжение гепаринотерапии.		
Антиагреганты		
Сочетание с непрямыми антикоагулянтами, низкомолекулярными гепаринами или самостоятельно в отдаленном послеоперационном периоде.		

препаратов фракционированного или низкомолекулярного гепарина.

Нефракционированный гепарин (НФГ) представляет собой смесь фракций с разной длиной полимерной цепи и с молекулярной массой от 3000 до 40000 дальтон (средняя молекулярная масса коммерческого гепарина — 12000–16000 дальтон). Характеристику «прямого» антикоагулянта гепарин получил по механизму действия — способности вмешиваться в процесс тромбообразования и блокировать его на различных этапах. Гепарин потенцирует действие антитромбина III (АТ III) и ингибирует активированные факторы внутреннего пути свертывания: XIIa, XIa, Xa, IXa. Ингибиторная активность АТ III при введении гепарина возрастает примерно в 1000 раз. Основой антикоагуляционного эффекта является образование тройных комплексов: [IIa+ATIII+НФГ] и [Xa+ATIII+НФГ]. Причем в отношении фактора X в отличие от тромбина не требуется связывания его с мукополисахаридной цепью НФГ. Проявление действия НФГ, его антикоагулянтной активности возможно только при сохраненном уровне АТ III. Активация противосвертывающей системы, например, при массивном тромбообразовании, ДВС-синдроме, ведет к потреблению АТ III, снижению его концентрации в крови. В этом случае введение гепарина бесполезно без возмещения потерь АТ III.

Антитромбиновый эффект гепарина приводит к блокированию целого ряда реакций, которые стимулируются тромбином.

Множественные эффекты тромбина, которые купируются введением гепарина:

Образование фибрина	→ снижение FI, FII
Агрегация тромбоцитов	→ снижение их количества
Активация FV и FVIII	→ снижение уровня
Активация FXIII	→ снижение уровня
Активация системы PC/PS	→ снижение уровня
Активация фибринолитической системы	

Неоднозначно действие гепарина на тромбоцитарное звено гемостаза. Гепарин образует комплекс с тромбоцитарным фактором 4, к которому могут продуцироваться антитела с последующим развитием агрегации и тромбоцитопении на 5–21-й день лечения. Снижение количества тромбоцитов может стать причиной кровотечений. Чаще (в 2% случаев использования гепарина) гепарининдуцированная тромбоцитопения развивается при использовании свиного гепарина. У 1% больных с тромбоцитопенией снижение количества тромбоцитов может сопровождаться развитием тромбозов, артери-

альных или венозных — рикошетные тромбозы при лечении гепарином. Это может быть связано с повреждением эндотелиальных клеток и экспрессией тканевого фактора гепарининдуцированными IgG-антителами. прямой активацией тромбоцитов гепарином, нейтрализацией гепарина освобождающимся из тромбоцитов фактором 4 (антигепариновым).

НФГ действует быстро, но кратковременно. Метаболизируется печенью и выводится почками. При дозе 100 Ед/кг биологический период полураспада его составляет 1 ч, при более высоких дозах его содержание снижается нелинейно. Эффект зависит от пути введения препарата. Основные методы введения: инфузионно непрерывно, внутривенно болюсно и подкожно. В первом случае эффект наступает сразу, поддерживается непрерывно на необходимом уровне, но быстро угасает при прекращении введения или уменьшении скорости, особенно если скорость введения невелика, до 800 ЕД/час. При болюсном введении действие препарата длится 4–5 часов, а после подкожной инъекции эффект развивается через 40–60 мин и продолжается 8–12 часов. Действие гепарина индивидуально у каждого пациента, что зависит от его связывания с белками плазмы, поэтому, несмотря на использование стандартных схем лечения, необходим тщательный лабораторный контроль за введением и дозированием препарата.

Другая разновидность гепарина — фракционированный или низкомолекулярный (НМГ). Средняя молекулярная масса — 4000–8000 дальтон. Механизм действия отличается от действия НФГ тем, что эти препараты обладают в большей степени активностью в отношении фактора Xa, но не в отношении тромбина. Вследствие более короткой цепи НМГ не могут надежно образовывать комплекс [IIa+ATIII+НМГ]. НМГ преимущественно блокирует фактор Xa, имеющий значение на более ранних стадиях тромбообразования.

Препараты низкомолекулярного гепарина имеют ряд преимуществ перед нефракционированным гепарином. Основные из них:

- большая стабильность биологических свойств и биодоступность (по анти-Xa-активности);
- высокая антитромботическая активность при меньшем риске развития кровотечений;
- отсутствие существенного влияния на уровень антитромбина III;
- пролонгированное действие с возможностью введения 1–2 раза и сутки;
- реже возникающая тромбоцитопения, так как стимулирующее влияние на тромбоциты незначительно;
- эффективность применения в фиксированных дозах, а следовательно, отсутствие не-

обходимости подбора дозы по лабораторным исследованиям и лабораторного мониторинга.

В настоящее время используется около 10 препаратов НМГ. Наиболее известные и зарегистрированные в России: фраксипарин (надропарин), клексан (эноксапарин), фракмин (дальтепарин). Низкомолекулярные гепарины не являются взаимозаменяемыми. Каждый из них имеет уникальный спектр антитромботического действия и профиль клинической эффективности. Активность препаратов по Международному стандарту низкомолекулярных гепаринов определяется их способностью к блокированию X-активного фактора — анти-Xa активность. Сравнительная характеристика показателя соотношений активности против фактора Xa к активности против фактора IIa у препаратов НМГ: клексан — 3,9:1, фраксипарин — 3,5:1, фракмин — 2,2:1.

Непрямые антикоагулянты

К непрямым антикоагулянтам относятся препараты, которые, не вмешиваясь самостоятельно и непосредственно в процесс тромбообразования, влияют на него через синтез факторов свертывания. Группу не прямых антикоагулянтов принято называть также оральными антикоагулянтами (ОАК). По механизму действия ОАК являются антагонистами витамина К, действие которого проявляется на заключительных стадиях синтеза факторов свертывания II, VII, IX, X, а также естественных антикоагулянтов — протеина С (ПС) и его кофактора протеина S (Ш).

Показаниями для использования ОАК является длительная профилактика тромбозов и тромбоэмболии у больных с высоким риском тромбообразования (фибрилляция предсердий, наличие протезов сердечных клапанов), лечение тромбозов различной локализации и тромбоэмболических осложнений. Противопоказаниями для приема ОАК считают: исходно сниженная активность факторов протромбинового комплекса (менее 70%), геморрагические диатезы, нарушение функции печени и почек, неопластические процессы, язвенная болезнь, беременность.

Осторожность необходимо соблюдать в раннем послеродовом периоде, у пожилых людей, при заболеваниях поджелудочной железы, печени, почек, синдроме мальабсорбции, приеме антибиотиков.

До последнего времени оральные антикоагулянты были представлены в России следующими препаратами: группа монокумаринов — синкумар, группа дикумаринов — дикумарин, неодикумарин (нелентан, дикумарил, тромбарин и др.), группа индандионов — фенилин

(атромбон, фениндион, тромбозол и др.). Активность препаратов, их кумулятивный эффект и индивидуальная чувствительность к ним различна, поэтому назначение их должно соответствовать рекомендациям производителей. Доза подбирается в соответствии с лабораторными показателями.

В мировой практике широкое распространение получил препарат группы монокумаринов — варфарин (кумадин), который и является основным. Форма выпуска — пластиковые флаконы, каждый из которых содержит 50 или 100 таблеток варфарина 2,5 мг.

Показания к применению варфарина:

- острый венозный тромбоз и эмболия легочной артерии (вместе с гепарином);
- послеоперационный тромбоз;
- повторный инфаркт миокарда;
- в качестве дополнительного мероприятия при проведении хирургического или медикаментозного (тромболитического) лечения тромбоза, а также при электрической конверсии мерцания предсердий;
- рецидивирующий венозный тромбоз;
- повторная эмболия легочной артерии;
- наличие протезов сердечных клапанов или протезов кровеносных сосудов (возможна комбинация с ацетилсалициловой кислотой);
- тромбоз периферических, коронарных и мозговых артерий;
- вторичная профилактика тромбоза и тромбоэмболии после инфаркта миокарда и при мерцании предсердий.

Антиагрегантные препараты

К антиагрегантным препаратам следует отнести прежде всего фармакологические агенты, воздействующие на тромбоцитарный компонент гемостаза за счет уменьшения функциональной активности тромбоцитов. В хирургической практике применение их ограничено. Они могут выступать как дополнение к антикоагулянтной терапии или самостоятельно — у больных с сосудистой патологией при консервативном лечении.

Препараты, влияющие не только на агрегацию тромбоцитов, но и улучшающие реологические свойства крови (декстраны), широко используются в хирургии при заболеваниях и синдромах, сопровождающихся нарушениями микроциркуляции.

Основным препаратом группы антиагрегантов остается аспирин (ацетилсалициловая кислота). Механизм действия аспирина — ингибирование циклооксигеназы-1 — фермента, активно участвующего в метаболизме арахидоновой кислоты и образовании тромбоксана A₂. Блокада синтеза тромбоксана A₂ подавляет индуциру-

ему им агрегацию тромбоцитов. Эффективной считается доза от 75 по 325 мг/сут. Лечение аспирином рекомендуется всем больным с подозрением на острый коронарный синдром при отсутствии явных противопоказаний.

Другая группа препаратов — антагонисты рецепторов к аденозиндифосфату: тенопиридины. Производные тенопиридина — тиклопидин (тиклид) и клопидогрель (плавикс) угнетают АДФ-зависимый путь агрегации тромбоцитов. Их действие наступает медленнее, чем действие аспирина, поэтому в начале лечения используются нагрузочные дозы препаратов.

Третья группа препаратов — блокаторы гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов — предотвращают образование связей тромбоцитов с молекулой фибриногена, воздействуя на основной механизм агрегации тромбоцитов. В отношении этих препаратов (абциксимаб, тирофибан, эптифибатид) имеются противоречивые мнения; они полностью не изучены и дороги.

Механизм действия дипиридамола (курантила) заключается в действии на метаболизм арахидоновой кислоты, увеличении продукции простагличина и торможении синтеза тромбоксана A₂. По антиагрегационной активности дипиридамол уступает тиклопидину, близок к ацетилсалициловой кислоте.

Некоторой антиагрегационной активностью обладает и пентоксифиллин (трентал). Он блокирует аденозиновые рецепторы тромбоцитов, способствует накоплению в тромбоцитах цАМФ, уменьшает их агрегацию и способствует дезагрегации.

Тромболитические препараты

Первое поколение препаратов, к которым относятся фибринолизин, стрептокиназа и урокиназа являются эффективными тромболитическими средствами, но не обладают фибриноспецифичностью, активируют как фибриносвязанный, так и свободно циркулиру-

ющий плазмин, истощают плазминоген плазмы и поверхности тромба, ослабляя лизис сгустка и снижая терапевтический эффект.

Второе поколение тромболитиков (тканевой активатор плазминогена — актилиз, t-PA, урокиназа — SCU-PA) приводит к значительно меньшей потере фибриногена и плазминогена на моделях животных, но все же вызывает слабое или умеренное снижение уровня циркулирующего фибриногена при клиническом использовании. Применение тромболитических препаратов связано со значительными сложностями и ограничениями.

Эффективность различных способов профилактики тромбоэмболических осложнений отличается, поэтому конкретные методы профилактики следует применять с учетом степени риска послеоперационных венозных тромбоэмболических осложнений, а также эффективности и безопасности используемых фармакологических средств (табл. 5).

Женщины, у которых ТЭО развились во время беременности, должны лечиться терапевтическими дозами гепарина (применение НМГ предпочтительнее). Гепаринотерапия продолжается в течение всей беременности, независимо от того находится пациентка в стационаре или дома. Антикоагулянтную терапию продолжают на 4–6 недель после родов.

Клинические наблюдения

Чтобы представить фактические данные и некоторые клинические наблюдения в акушерстве и гинекологии по профилактике ТЭО при риске их развития в аспекте нерешенных вопросов, нами проведен анализ наблюдений за пациентками, поступившими в клинику акушерства и гинекологии Военно-медицинской академии (Санкт-Петербург) в течение последних 15 лет, у которых был повышен риск ТЭО. В случаях отсутствия профилактики ТЭО или проведения недостаточной профилактики (до принятия

Таблица 5

Способы профилактики тромбоэмболических осложнений

Степени риска	Способы профилактики
Низкая	Ранняя активизация больной Эластическая компрессия нижних конечностей
Умеренная	НМГ (клексан 20 мг) × 1 раз в день п/к или НФГ (5000 ед.) × 2 раза в день п/к или Длительная прерывистая пневмокомпрессия ног
Высокая	НМГ (клексан 40 мг) × 1 раз в день п/к или НФГ (подобранная доза) × 3 раза в день п/к + методы ускорения венозного кровотока
Особые случаи	Лечебные дозы НМГ или НФГ + парциальная окклюзия нижней полой вены (имплантация фильтра, пликация)

международных и российских рекомендаций) в 5 случаях наблюдали смертельные ТЭЛА (наблюдение 1).

Наблюдение 1. Больной К., 47 лет, с быстрорастущей лейомиомой матки с менометроррагией и анемией ($Hb = 90$ г/л), рождающимся фиброматозным узлом и сопутствующей патологией — варикозное расширение вен нижних конечностей, гипертоническая болезнь 2 ст. В 1993 г. произведена лапаротомия, тотальная гистерэктомия. Операция (1 ч 40 мин), анестезия и послеоперационный период протекали без особенностей. Во время операции в/венно введено: желатиноль — 400 мл, глюкоза 5 % — 400 мл, физиологический раствор — 200 мл, эритроцитарный концентрат — 400 мл, всего 1400 мл. После операции инфузионную терапию не проводили, гемодинамика была стабильной. Диурез: во время операции — 75 мл и после в первые 18 ч — 850 мл. Через 17 ч после операции после врачебного обхода больной произведена перевязка и осмотр послеоперационной раны — без особенностей. Через 18 ч после операции по пути в туалет больная пожаловалась, что «плохо с сердцем». При осмотре: больная в сознании, одышка — 32 дыхания в мин, легкий цианоз губ, пульс — 110 в мин, АД — 100/80 мм рт. ст. На каталке доставлена в палату интенсивной терапии. Установлен диагноз: тромбоэмболия легочной артерии. Состояние прогрессивно ухудшалось и через 80 мин, несмотря на проводимые реанимационные мероприятия, наступил летальный исход.

Диагноз патологоанатомический: тромбоэмболия легочной артерии из глубоких вен правой голени, послужившая непосредственной причиной смерти.

В последние годы с появлением международных и российских рекомендаций по профилактике венозных тромбозов и эмболии [7, 8, 13] всем пациенткам, поступившим в клинику акушерства и гинекологии и имеющим риск развития ТЭО, мы проводим профилактику ТЭО.

Профилактика ТЭО

При низком и умеренном риске развития ТЭО, в целях профилактики ТЭО предусматриваем:

- раннюю активизацию больных и исключение дегидратации;
- эластическую компрессию нижних конечностей;
- при умеренном риске дополнительно вводим профилактическую дозу антикоагулянта: низкомолекулярный гепарин (НМГ) 1 раз в день п/к или нефракционированный гепарин (НФГ) 5000 ед. 3 раза в день п/к в течение 5–7 дней (в основном до достижения полноценной самостоятельной двигательной активности и восстановления водно-электролитного баланса и рационального питания).

При высоком риске профилактики ТЭО осуществляем следующим образом:

- за 2 часа до операции подкожно вводим НМГ или НФГ;
- ранняя активизация больных и исключение дегидратации у пациенток;
- эластическая или длительная прерывистая пневмокомпрессия нижних конечностей;
- НМГ 1–2 раза в сутки или НФГ 4 раза в сутки с периодическим контролем системы гемостаза и с коррекцией режима и дозы вводимого гепарина;
- методы ускоренного венозного кровотока.

Следует подчеркнуть, что ТЭЛА у беременных женщин встречается относительно нечасто, однако, по-прежнему, является важной причиной материнской смертности (наблюдение 2). При диагностике и профилактике тромбозов у беременных групп риска следует учитывать риск нежелательного действия рентгеновского излучения при проведении лучевых методов диагностики, а также влияние антикоагулянтов на плод. Частота тромбоза глубоких вен при беременности составляет примерно 0,5 на 1000. Риск его повышается примерно в 4 раза после родов и в 20 раз после кесарева сечения. Частота ТЭЛА варьируется от 1 на 1000 до 1 на 3000 родов. Развитие ТЭЛА у 90 % беременных женщин сопровождается одышкой, причем интерпретировать этот важный симптом следует весьма осторожно, так как одышка сопровождает и другие осложнения беременности [5].

Наблюдение 2. Беременная П. (история болезни 4257/530), 21 год, масса тела — 74 кг, рост — 167 см, находилась в клинике по поводу беременности 38 недель. Умеренная портальная гипертензия на фоне повторных тромбозов воротной и селезеночных вен. Состояние после спленэктомии (1991), состояние после портальной венозной анастомоза (1998), варикозное расширение вен пищевода 1–2 ст., вирусоносительство гепатита С. Состояние после резекции левой доли щитовидной железы (1996). В 2001 г. было 3 операции — эндоскопическое склерозирование вен пищевода. В связи с высоким риском кровотечения из варикозных вен пищевода произведена операция кесарева сечения. Родилась девочка 3590 г, 52 см, 8/9 баллов по шкале Апгар. После операции в течение 5 дней (до выписки) осуществляли профилактику ТЭО по вышеописанному комплексу. Использовали НМГ, в частности 1 раз в сутки подкожно вводили 5000 ЕД фрагмина. Послеродовой период без осложнений. После выписки назначен аспирин 0,25 3 раза в день. Исход — благополучный.

В особых случаях, когда имеется очень высокий риск развития ТЭО или они все же возникли, в соответствии с Российскими рекомендациями, используем комплекс профилактических мероприятий для пациенток с высоким риском ТЭО [8]. При этом более тщатель-

но подбираем лечебные дозы НМГ. Используя рациональную антитромботическую терапию НМГ, а также лечение возникшего осложнения и основного патологического процесса, нам удалось избежать парциальной окклюзии нижней полой вены (наблюдение 3).

Наблюдение 3. Беременная Ш. (история болезни 7082), 35 лет, масса тела — 73 кг, рост — 160 см. Находилась в клинике по поводу беременности 40 недель, крупного плода, преэклампсии легкой степени, многоводия, острого тромбофлебита подкожных вен правой голени и бедра, вегетососудистой дистонии по кардинальному типу, варикозной болезни нижних конечностей (12 лет, после первых родов). В клинике произошли роды II срочные в заднем виде затылочного вставления путем операции кесарева сечения в связи с развитием клинического несоответствия между размерами таза матери и головки плода и начавшейся внутриутробной гипоксией плода. За 4 дня до поступления в клинику появились боли в правой голени, повышение температуры тела. При поступлении обнаружено: варикозное расширение вен обеих нижних конечностей. В нижней трети правого бедра, ближе к подколенной ямке, и в средней трети правой голени имеются участки гиперемизированной кожи, отек и болезненность по ходу вен. В течение 10 дней при контроле состояния гемостаза больная получала фраксипарин с постепенным увеличением дозы и кратности введения (5 дней по 0,3 1 раз подкожно, 2 дня — 0,3 2 раза, 1 день — 0,6 2 раза и 1 день — 0,6 — 3 раза), в день операции (кесарево сечение) — 0,3 — один раз. После операции в течение 5 дней больная получала гепарин по 5000 ЕД 3 раза, а в последующие 3 дня до выписки и во время амбулаторного лечения — курантил по 1 табл. 3 раза и аспирин по 0,25 3 раза в сутки. Кроме гепаринотерапии проводили следующее лечение: бинтование эластическими бинтами обеих нижних конечностей, мазовые повязки с гепарином 3-4 раза в день, полуспиртовой компресс на ночь и возвышенное положение правой нижней конечности, антибиотики, трентал, курантил. Тромбофлебит постепенно исчез. Кровопотеря во время кесарева сечения была обычной (около 800–1000 мл), трансфузии крови не потребовались. На 9-е сутки после операции пациентка в удовлетворительном состоянии выписана домой.

Профилактику ТЭО во всех группах риска следует начинать до операции. Первая доза НМГ должна вводиться за 2 часа до операции или НМГ — за 2, а при высоком риске — за 12 часов до операции. В особых случаях необходимо более раннее назначение профилактики с учетом состояния системы гемостаза и предстоящей операции. Об этом свидетельствует следующее наблюдение 4.

Наблюдение 4. Больная П. (история болезни 3101), 51 год, поступила на плановое оперативное лечение по поводу миомы матки, осложненной менометрагиями и вторичной анемией. Пациентка длительное время получала консервативную терапию в целях

остановки кровотечения и лечения анемии, проводился гормональный гемостаз комбинированными эстроген-гестагенными препаратами (регивидон), без врачебного контроля, (пациентка была фармацевтом) и исследования системы гемостаза. Учитывая данную клиническую картину, больной назначена профилактика ТЭО гепарином в соответствии с международными рекомендациями. Однако в день операции при плановой подготовке женщины к хирургическому лечению (после очистительной клизмы) пациентка скороспостижно скончалась. Данные патологоанатомического вскрытия свидетельствовали о массивной тромбоэмболии легочной артерии, послужившей причиной смерти.

В послеоперационном периоде у гинекологических больных профилактически антикоагулянты назначаем в течение не менее 7–10 дней вплоть до полной мобилизации пациентки. В последующем, в зависимости от характера патологии, тяжести и объема перенесенной операции предусматриваем прием непрямых антикоагулянтов (варфарин, синкумар или фенилин), аспирин и дезагрегантов, активный двигательный режим.

Несмотря на проведение профилактических мероприятий, после гинекологических операций имели место случаи ТЭО с летальным исходом, которые обусловлены тяжелой патологией сердечно-сосудистой системы, не диагностированной до операции и протекавшей бессимптомно (наблюдение 5).

Наблюдение 5. Больная В. (история болезни 39774), 42 года, поступила на плановое оперативное лечение по поводу миомы матки 6/7 недель беременности, очагового аденоматоза эндометрия, цистаденомы левого яичника. Пациентке запланирована операция лапароскопия, гистерэктомия с придатками матки. Больной назначена профилактика ТЭО гепарином в соответствии с международными рекомендациями. Операция и ранний послеоперационный период протекали без осложнений. Длительность операции 2 ч 50 мин. Через 21 ч после операции после врачебного осмотра больной произведена перевязка, удаление дренажа из ректального пространства — без особенностей. Через 21 ч 50 мин после операции при вставании с постели больная пожаловалась на головокружение, далее произошла потеря сознания. При осмотре: сознание отсутствует, нарушения дыхания нет, пульс — 74 уд./мин, АД — 105/70 мм рт. ст. Также выявлен правосторонний гемипарез, горизонтальный нистагм с фиксацией взора вправо. Предположительный диагноз: острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу. Экстренная консультация невропатологом, люмбальная пункция (ликвор прозрачный, бесцветный). Установлен диагноз: острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу в левом каротидном бассейне. На каталке доставлена в отделение лучевой диагностики, где выполнена магнитно-резонансная томография головного мозга, на которой выявлены

МР-признаки тромбоза левой внутренней сонной артерии (рис. 1).

Состояние прогрессивно ухудшалось и больная переведена в клинику нейрохирургии, где через 4 часа после случившегося начата операция — селективная церебральная ангиография, реканализация левой внутренней сонной артерии (ВСА). После пункции правой бедренной артерии и катетеризации ее интродьюсером 4F, катетер проведен в левую общую сонную артерию (ОСА). Ангиография в прямой и боковой проекциях. Выявлена окклюзия ВСА, контрастировалась только проксимальная ее часть. Катетеризирована правая ВСА. Ангиография в прямой, боковой, косых проекциях. Обе передние мозговые артерии (ПМА) А2 контрастировались из правого каротидного бассейна, левая ПМА А1 не визуализировалась. Катетеризирована левая ПА. Ангиография в прямой и боковой проекциях. Визуализировалась левая задняя соединительная артерия (ЗСОА), в левую ВСА контраст не поступал. Таким образом, ангиографически имелись признаки тромбоза левой ВСА от уровня ниже глазничной артерии, дистально зона тромбоза достигала по меньшей мере бифуркации ВСА (рис. 2–5).

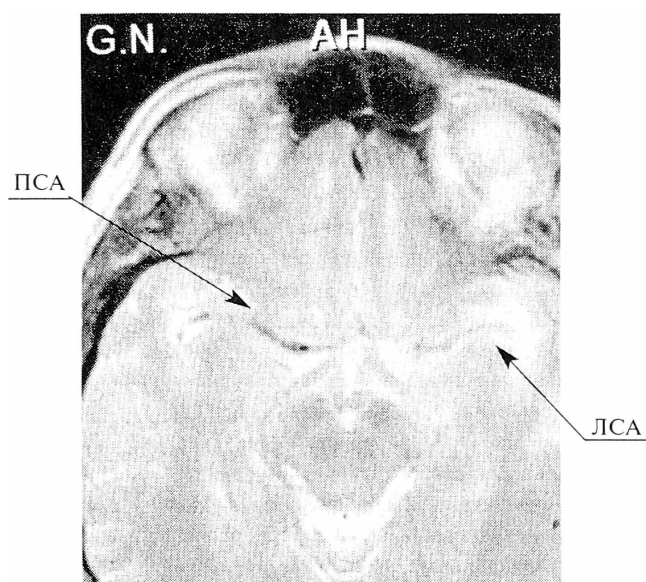


Рис. 1. МРТ больной В. (прямая проекция). В левой сонной артерии на всем протяжении отсутствует эффект «пустого потока» и ЛВСА имеет измененный МР-сигнал, что свидетельствует об отсутствии тока крови или тромбозе

Интраоперационно принято решение о проведении реканализации обтурированных сегментов церебральных сосудов. Проведена замена интродьюсера на IVA 6F. Манипуляционный катетер ENVOY 6F проведен в левую ВСА субкраниально, по нему с использованием микропроводника проведен микрокатетер. Начата реканализация левой ВСА, ПМА и средней мозговой артерии (СМА) с использованием сочетания гидравлического, механического (микропроводником и устройством

«Goose Neck» (Amplatz Snare)) методов и тромболитической терапии (стрептокиназа 1500 000 ЕД селективно в проксимальную часть тромба). В ходе манипуляции удалось достигнуть стабильного восстановления проходимости левой ВСА до уровня С1 сегмента, отмечено контрастирование левой глазничной артерии, задней соединительной артерии и сосудов вертебробазилярного бассейна из левой ВСА. Достигнуть стабильной реканализации левой ПМА А1, левой СМА не удалось, при суперселективной ангиографии через микрокатетер в просвете левой ПМА А1 и СМА отмечались дефекты наполнения просвета сосуда, обусловленные тромботическими массами (рис. 6–9). В связи с исчерпанием доступных средств реканализации, с учетом

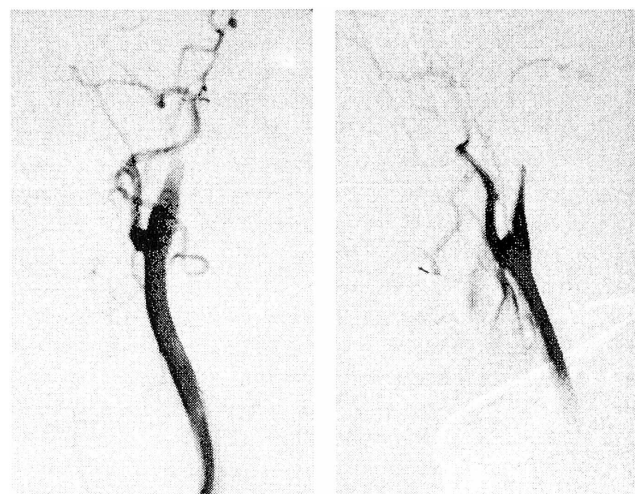


Рис. 2–3. Больная В., дигитальная субтракционная ангиограмма (боковая проекция). Визуализируются левая ОСА, НСА. Левая ВСА контрастируется в проксимальной части

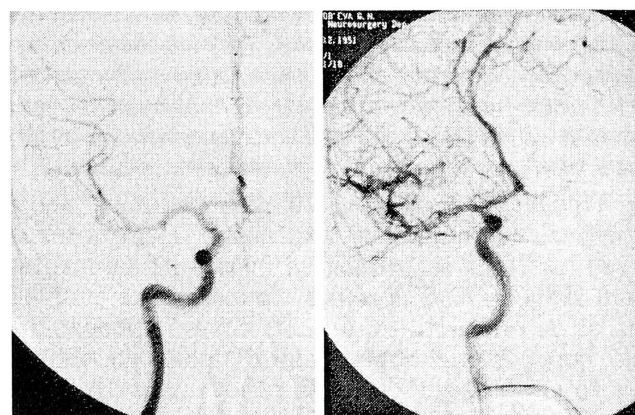


Рис. 4–5. Больная В., дигитальная субтракционная ангиограмма (прямая проекция, рис. 4) и (косая проекция, рис. 5). Визуализируется правая ВСА и ее интракраниальные ветви. Данных за нарушение проходимости магистральных сосудов не получено

достигнутого положительного эффекта и продолжающегося тромболитического действия стрептокиназы операцию решено завершить. Катетеры удалены. Дистальнее повязки отчетливая пульсация артерий. Гепаринизация 5000 ЕД. Операция продолжалась 5 ч 07 мин.

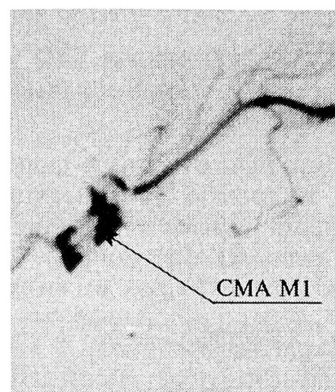


Рис. 6. Больная В., дигитальная суперселективная ангиограмма левой СМА (выполнена через микрокатетер).

Ствол СМА (M1 сегмент) визуализируется фрагментарно, заполнен тромботическими массами

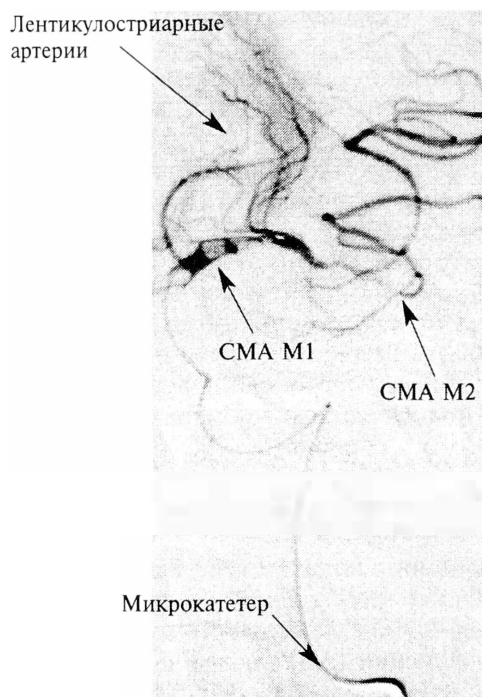


Рис. 7. Больная В., дигитальная суперселективная ангиограмма левой СМА (выполнена через микрокатетер).

Ствол СМА (M1 сегмент) визуализируется фрагментарно, заполнен тромботическими массами

В послеоперационном периоде при выполнении эхокардиографии сердца обнаружено подвижное образование, выполняющее более 2/3 левого предсердия (внутрипредсердный тромб), размерами 2,52×2,93 см (миксома?) (рис. 10).

Через 115 часов после операции, несмотря на проводимые реанимационные мероприятия, наступил летальный исход. Патологоанатомическое вскрытие не проводилось.

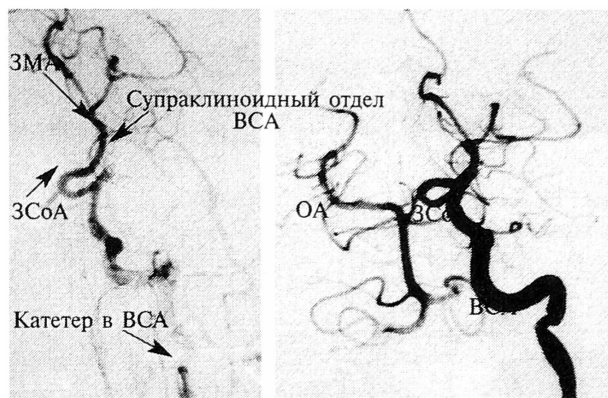


Рис. 8–9. Больная В., дигитальная субтракционная ангиограмма левой ВСА (косая проекция) (результат тромболиза и реканализации).

Достигнуто восстановление проходимости левой ВСА до супраклиноидного отдела

В акушерстве наряду с активацией тромбообразования и фибриногенеза следует учитывать нарушения системы гемостаза, связанные с осложнениями гестационного процесса. Принимая во внимание особенности трансплацентарного транспорта медикаментов, гепарин не оказывает прямое антикоагулянтное действие на гемостаз плода и его можно считать препаратом выбора. С учетом состояния гемостаза можно использовать профилактические малые дозы гепарина (10000–20000 ЕД/сут) и фармакологически активные дозы (30000 ЕД/сут и более). Следует уделять должное внимание контролю эффективности дозы, режиму введения (интервалу между очередными введениями), безопасности лечения и оптимальному времени контроля (перед очередным введением гепарина). Действие малых доз гепарина реализуется инактивацией активированных факторов свертывания крови комплексами АТ-III/гепарин (анти-Ха эффект). Увеличение количества введений гепарина может осложняться кровоточивостью в местах инъекций. Для поддержания безопасного уровня гепаринемии не следует превышать 1,5–2-кратную величину нормативных параметров. В частности, по данным литературы, увеличение АЧТВ в 2–3 раза, тромбоново-



Рис. 10. Больная В., эхокардиография.
Внутрипредсердный тромб левого предсердия 2,52×2,93 см

го времени более 120 с не приемлемо в акушерстве. Оптимизацию действия гепарина при 1–2 стадии ДВС-синдрома можно обеспечить периодическими трансфузиями свежзамороженной плазмы в объеме 250–400 мл с учетом периода полураспада АТ-III (при хроническом ДВС обычно через каждые 4–5 сут).

Оценка эффективности действия гепарина при подкожном введении основана на контроле активности АТ-III, маркеров тромбинообразования (комплекс тромбин-антитромбин) и фибринообразования (ПДФ, Д-Димер ПДФ), сохранности гемостагического потенциала крови, ТЭГ (ЭлКГ). При использовании нефракционированного гепарина целесообразно определение анти-Ха активности. Тромбоцитопении, вызванные гепарином, могут быть легкие, без клинической симптоматики, и тяжелые, иммуноаллергические; ранние (до 5 суток гепаринотерапии), транзиторные и тяжелые, отсроченные, сочетающиеся с ишемией и тромбозом.

Фракционированные низкомолекулярные гепарины имеют большую биодоступность, в 2 раза дольше циркулируют в крови и обладают меньшей скоростью обмена из-за низкого сродства с эндотелием, не вызывают гипокоагуляции при выраженном противотромботическом эффекте, что очень важно при беременности и в послеродовом периоде. Они могут применяться более длительно, чем нефракционированные (наблюдение 6).

Наблюдение 6. Больная Д. 59 лет, масса тела 139 кг, рост — 167 см. В течение 10 лет беспокоили маточные кровотечения. Сопутствующие заболевания: ИБС, атеросклероз, гипертоническая болезнь 2 ст. Ожирение 4 ст. В 1999 г. — холецистэктомия. 19.10.1999 произведена гистероскопия, а 27.10. —

экстирпация матки. Для профилактики ТЭО за 2 часа до 1-й операции и после нее вводили фраксипарин, а во время и после 2-й операции — клексан. Доза и частота введения подбирали в зависимости от состояния системы гемостаза, контроль за которой осуществляли по показателям гемостазиограммы и ЭлКГ (рис. 11–16).

Принципы профилактики ТЭО у больных со склонностью к тромбофилии

Основными клиническими формами тромботических и тромбоэмболических осложнений, которыми чреваты тромбофилические состояния, являются следующие:

- тромбоз глубоких вен нижних конечностей;
- тромбофлебит вен таза;
- тромбофлебит поверхностных вен;
- тромбоэмболия легочной артерии и ее ветвей;
- тромбозы и микротромбозы других локализаций: сосудов мозга, сетчатки, почек, плаценты, мезентериальных сосудов и др.

Наибольшую опасность представляют восходящий тромбофлебит поверхностных вен и тромбозы глубоких вен нижних конечностей, создающие высокий риск смертельного осложнения — тромбоэмболии ветвей легочной артерии.

Общие принципы профилактики тяжелых тромбоэмболических осложнений заключаются в следующем:

1. Выявление тромбоопасных больных, основанное на тщательном изучении анамнеза и факторов риска.

2. Лабораторная диагностика в системе гемостаза в I, II, III триместрах беременности (для этих целей следует использовать только венозную кровь; капиллярная кровь не только не пригодна, но может и дезориентировать врача).

Гемостазиологическими признаками тромбофилического состояния у беременных являются:

- повышение протромбинового индекса до 110–115 %;
- укорочение показателей активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ, норма 40–55 с) и активированного времени рекальцификации (АРВ) более чем на 15 %;
- снижение активности антитромбина III на 15–20 %;
- повышенное содержание продуктов деградации фибрина и фибриногена (ПДФ);
- появление в крови растворимых комплексов мономеров фибрина;
- удлинение времени лизиса эуглобулинового сгустка более 330 минут;

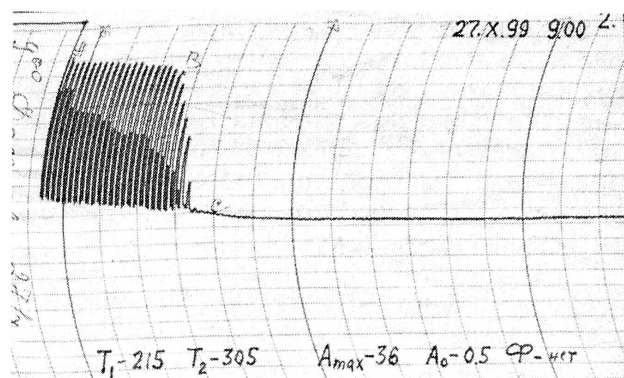


Рис. 11. ЭКГ больной Д. перед операцией

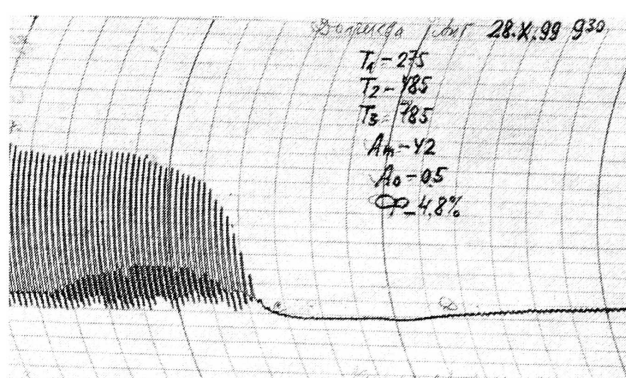


Рис. 14. ЭКГ больной через сутки после операции в 9.30 перед введением 0,4 клексана

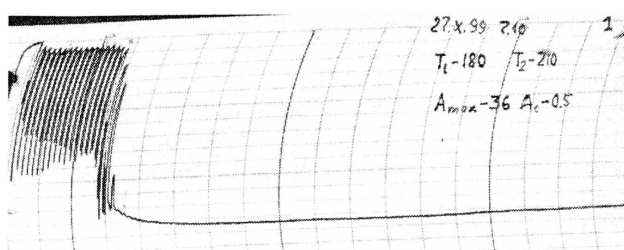


Рис. 12. ЭКГ больной в операционной через 2 часа после введения 0,4 клексана

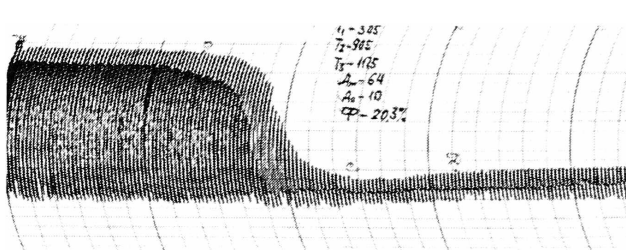


Рис. 15. ЭКГ больной через 4 часа после введения 0,4 клексана (написанка получает 0,4 2 раза в сутки)

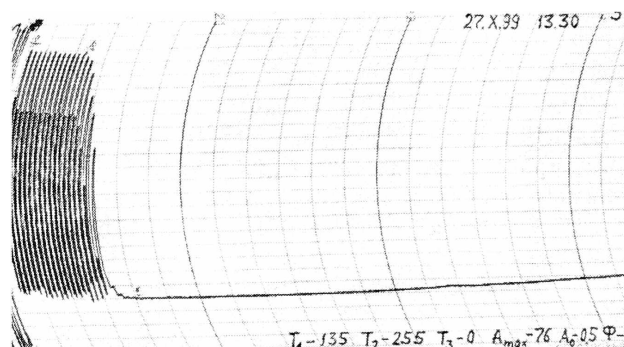


Рис. 13. ЭКГ больной сразу после операции

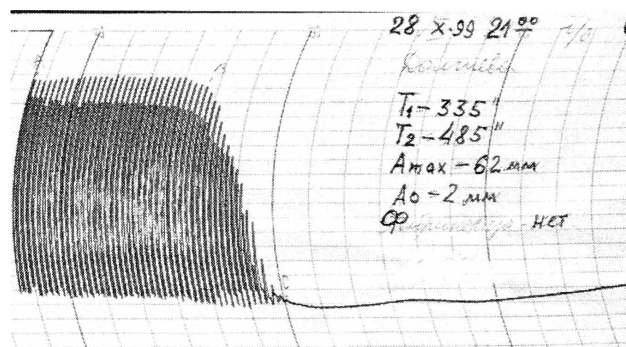


Рис. 16. ЭКГ через 12 ч после введения 0,4 клексана (назначено 0,4 2 раза в сутки)

— укорочение r+k тромбоэластограммы до 12 мм и ниже;

— повышение индекса тромбодинамического потенциала тромбоэластограммы выше 20 усл. ед.

3. Проведение специфической профилактики угрожаемых состояний.

4. Соблюдение принципов неспецифической профилактики тромбоэмболических осложнений.

Принципы специфической профилактики тромбозов и тромбоэмболических осложнений у больных с наследственной и аутоиммунной

тромбофилией в родах, послеродовом и послеоперационном периодах заключаются в следующем:

1. При дефиците физиологических антикоагулянтов и компонентов фибринолитической системы показано введение свежемороженой плазмы, содержащей как ингибиторы свертывания крови (антитромбин III, протейсин С), так и компоненты фибринолиза (плазминоген). Введение свежемороженой плазмы является основным патогенетическим методом терапии наследственной тромбофилии.

2. При установленном дефиците конкретного фактора, вызвавшего тромбофилию, предпочтение должно быть отдано применению нужного антикоагулянта или плазминогена. В настоящее время зарубежными фирмами выпускаются препараты антитромбина III, протеинов С и S.

3. При тромбофилии, связанной с наличием избыточного количества ингибиторов фибринолиза (антиплазмина или активатора плазминогена), аномалиями фибриногена (дисфибриногемии) и дефицитом фактора XII (фактор Хагемана), показаны плазмаферез с последующим введением свежзамороженной плазмы и активаторов плазминогена (стрептокиназы, урокиназы или активатора тканевого типа — ТРА, актиказы и др.).

4. Больным с наследственной тромбофилией противопоказано назначение ингибиторов фибринолиза (аминокапроновая кислота, трасилол, гордокс, контрикал, кальция хлорид), кровоостанавливающих препаратов (викасол, дицинон), эстроген-гестагенных препаратов.

5. При антифосфолипидном синдроме и других иммунных тромбофилиях показаны дискретный плазмаферез, применение антикоагулянтов прямого и непрямого действия, антиагрегантов, глюкокортикоидов. Антикоагулянты непрямого действия противопоказаны беременным, так как в I триместре они могут вызвать гипопластическую хондродистрофию плода, во II — поражение ЦНС, а в III — геморрагический синдром у плода. В качестве антиагрегантов показаны декстраны (реополиглюкин, реомакродекс), аспирин в малых дозах.

6. Профилактика тромбоэмболических осложнений или ретромбозов также обеспечивается назначением один раз в сутки препаратов низкомолекулярного гепарина (фраксиларин, эноксипарин). Они обладают выраженной активностью в отношении фактора Ха и слабой активностью в отношении фактора Ia и оказывают быстрое и продолжительное антитромбическое и антиагрегантное действие.

7. Развитие тромбоэмболических осложнений или рецидива венозного тромбоза является показанием для назначения комплексной антитромботической терапии (мазевые аппликации, антикоагулянты, дезагреганты, вазопротекторы, неспецифические противовоспалительные средства) и эластической компрессии нижних конечностей.

8. В случае восходящего тромбофлебита большой подкожной вены (состояния чревато-го тромбоэмболией) показана персвязка большой подкожной вены бедра в области сафено-фemorального соустья.

9. В случае обнаружения при ангиографии флотирующего (эмболоопасного) тромба глубоких вен нижних конечностей для предупреждения тромбоэмболии легочной артерии показаны механические и хирургические методы профилактики: имплантация кава-фильтра или наложение механического шва (или персвязка) на нижнюю полую вену.

10. Родоразрешение больных тромбофилией предпочтительнее осуществлять через естественные родовые пути. Оперативное родоразрешение увеличивает риск тромбоэмболических осложнений в 10–15 раз.

Однако при наличии у беременной флотирующего тромбоза родоразрешение должно быть оперативным — кесарево сечение в сочетании с наложением механического шва на нижнюю полую вену. Роды через естественные родовые пути возможны после имплантации кава-фильтра.

Неспецифическая профилактика тромбоэмболических осложнений основывается на соблюдении следующих принципов рациональной хирургии:

1. Адекватная предоперационная или пред-родовая подготовка.

2. Выбор метода родоразрешения и бережное родоразрешение.

3. Хорошая хирургическая техника, минимальная травматизация тканей и сокращение продолжительности операции.

4. Адекватная инфузионно-трансфузионная терапия во время операции и в послеоперационном периоде (ликвидация гиповолемии, улучшение реологических свойств крови).

5. Профилактика послеродовых и послеоперационных кровотечений.

6. Активное ведение послеоперационного периода.

7. Профилактика гнойно-воспалительных осложнений.

Заключение

Таким образом, проблема послеоперационных венозных ТЭО — одна из важнейших в современной акушерско-гинекологической практике.

Существует настоятельная необходимость широкого внедрения в клиническую практику системы профилактики и лечения ТЭО с использованием комплекса мер, в том числе низкомолекулярных гепаринов.

Карта исследования системы гемостаза (см. приложение I, с. 71).

Карта исследования системы гемостаза

Показатели гемостазиограммы	Гипокоагуляция	Норма	Гиперкоагуляция	Время исследования			
Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз							
Количество тромбоцитов, 10^9 /л	< 100	150–450	> 450				
4-тромбоцитарный фактор (ТФ4), с	↑ ДВС	0–5					
Агрегация Тц к АДФ, с	↑ ДВС	25–35					
Резистентность капилляров, количество петехий	> 5	3–0					
Кровотечение по Дукэ, мин	> 4	3–1					
Свертывающая система							
Свертываемость по Ли-Уайту, мин	> 10	7–5	< 4				
Протромбиновое (тромбопластиновое) время, с	↑ ДВС	14–16					
Активированное частичное (парциальное) тромбопластиновое время — АЧТВ, с	↑ ДВС	45–55					
Фибриноген, г/л	< 2	< 2–4	> 4				
Концентрация растворимых комплексов фибрино- мономера (РФМК), плазма, мг/100 мл			↑ ДВС				
Д-димер		< 3–4	↑ ДВС				
Фибриноген В	—	—	++ и >				
Этаноловая и протаминная пробы			+				
Иммунопреципитация на ПДФ			+ ДВС				
Антикоагулянтная система*							
Прогрессивная активность антитромбина III, %	↓ ДВС	85–115					
Антитромбин III, с	> 69	69–19					
Тромбиновое время, с	> 17	14–18	< 12				
Толерантность плазмы к гепарину, с	> 180	180–150	< 150				
Фибринолитическая система							
Фибринолиз: спонтанный, % эуслобулиновый при активации стрептокиназой, с	> 20 ↓ ДВС	20–10 75–85	< 9				
Тромбоэластограмма**, мин: R K Ma T		7–5 5–3 45–55 12					
Электрокоагулограмма**: T1, с T2, с T3, с Am, мм A ₀ , мм фибринолиз, %		238±7 547±12 651±15 67–24 43–5 35–25					
* — следует определить один из представленных показателей, наиболее информативным является антитромбин III. ** — для экспресс-оценки системы гемостаза регистрируют тромбоэластограмму или электрокоагулограмму.							

Литература

1. *Балуда В.П., Деянов И.И., Балуда М.В. и др.* Профилактика тромбозов. — Саратов: Изд-во Сарат. Ун-та, 1992 — 175 с.
2. *Баскаков В.П., Туманов И.П., Цвелев Ю.В.* Профилактика послеоперационных тромбоэмболических осложнений // *Акушерство и гинекология*. — 1977. — № 12. — С. 29–32.
3. *Кириенко А.И., Григорян Р.А., Богачев В.Ю., Богданец Л.И.* Фармакотерапия хронической венозной недостаточности нижних конечностей // *Клиническая фармакология и терапия*. — 2001. — № 10 (1). — С. 84–90.
4. Лабораторный контроль антикоагулянтной терапии у хирургических больных // *Методические рекомендации под ред. В.Л.Эмануэля и В.В.Гриценко*. — СПб, 2002. — 56 с.
5. *Макаров О.В., Кириенко А.И., Краснова Т.А. и др.* Ведение беременности и родов при тромбоэмболических осложнениях // *Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов*. — 1998. — № 2. — С. 115–122.
6. *Новик А.А., Коцюбинский Н.Н.* К вопросу о тромбообразовании и его профилактике // *Военно-медицинский журнал*. — 2001. — Т. 322. — № 1. — С. 44–47.
7. Профилактика венозных тромбозов и эмболий. Международный консенсус // *International Angiology*. — 1997. — Vol. 16. — № 1. — P. 3–38.
8. Профилактика послеоперационных венозных тромбоэмболических осложнений. Российский консенсус // *Современная онкология*. — 2000. — Т.2. — № 4. — С. 136–140.
9. *Савельев В.С., Гологорский В.А., Кириенко А.И., Гельфанд Б.Р.* Профилактика послеоперационных венозных тромбоэмболических осложнений // *Анестезиология и реаниматология*. — 2000. — № 4. — С. 68–71.
10. *Фаткуллин И.Ф., Зубаиров Д.М.* Наследственные и приобретенные дефекты системы гемостаза в акушерско-гинекологической практике. — М.: МЕДпресс-информ, 2002. — 63 с.
11. *Berquist D.* Postoperative Thromboembolism // *Frequency, etiology, Prophylaxis*. — Berlin, 1983.
12. *Brown H.L., Hiatt A.K.* Deep venous thrombosis and pulmonary embolism // *Clin. Obstet. Gynecol.* — 1996. — Vol. 39, № 1. — P. 87–100.
13. European Consensus Statement/ Prevention of Venous Thrombolism. — London, 1992.
14. *Samama C.M., Samama M.M.* // *European Congress of Anesthesiologists: Refresher Course*. — Amsterdam, 1999 — P. 39–44.

TROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS IN OBSTETRIC-GYNECOLOGICAL PRACTICES

Bezhenar V.F., Tseliov Yu. V.,
Levshankov A.I., Kaplun I.B.,
Shchiogolev A.V., Kandyba D.V.,
Savello A.V.

■ **The summary:** In clinical lecture, etiology, pathogenesis, principles of diagnostics and methods for treatment of thromboembolic complications, which the most often an obstetric-gynecologist meets in its practice. Authors present their own clinical observations, which allow to them formulating the main principles of thromboembolism prophylaxis in obstetrics and gynecology.

■ **Key words:** thromboembolism of lung artery, thromboembolic complications, thrombosis of depth veins, gynecological operations, pregnancy and delivery complications, low-molecular heparines

В.В. Потин

Отдел эндокринологии и репродукции,
Научно-исследовательский институт
акушерства и гинекологии
им. Д.О. Отта РАМН, Санкт-Петербург

ВОЛНЫ ГОНАДОТРОПИНОВ И ДИАГНОСТИКА ГОРМОНАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ЯИЧНИКОВ

■ В статье изложен алгоритм диагностики гормональной недостаточности яичников, помогающий выбрать оптимальный способ преодоления гормонального бесплодия.

■ Ключевые слова: гонадотропины, овариальная недостаточность, бесплодие, диагностика

Работа щитовидной железы, коры надпочечников и половых желез находится под контролем тропных гормонов передней доли гипофиза (тиреотропный гормон — ТТГ, аденокортикотропный гормон — АКТГ, гонадотропины — ФСГ и ЛГ). В свою очередь, продукция тропных гормонов стимулируется рилизинг-гормонами (либеридами) гипоталамуса: тиролиберин, кортиколиберин и гонадолиберин. Деятельность эндокринных систем (гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной, гипоталамо-гипофизарно-аденокортикальной, гипоталамо-гипофизарно-гонадной) подчинена принципу отрицательной обратной связи, в соответствии с которым гормоны периферических эндокринных желез (тироксин, кортизол, половые стероиды) тормозят секрецию соответствующих рилизинг-гормонов (тиролиберина, кортиколиберина, гонадолиберина) и тропных гормонов гипофиза (ТТГ, АКТГ, ФСГ и ЛГ). Механизм отрицательной обратной связи позволяет удерживать уровень гормонов периферических эндокринных желез в крови в пределах физиологических колебаний. Стойкое отклонение от этих параметров обозначается терминами «гипофункция» и «гиперфункция» той или иной железы. Гипофункция эндокринных желез устраняется с помощью заместительной гормональной терапии (ЗГТ). Для лечения гиперфункции щитовидной железы и коры надпочечников разработаны медикаментозные, хирургические и лучевые методы воздействия. На гиперфункцию мужских гонад (яичек) жалобы предъявляют лишь в тех случаях, когда имеются нарушения сперматогенеза и, соответственно, бесплодие. А вот к яичникам термин «гиперфункция» едва ли применим вообще. Это объясняется цикличностью работы яичников. В течение менструального цикла происходит рост доминантного фолликула (фолликулярная фаза), его разрыв с выходом в брюшную полость яйцеклетки (овуляция), формирование и функционирование желтого тела (лютеиновая фаза). В каждом цикле нарастающая продукция эстрогенов с максимумом в предовуляторный период и секреция прогестерона желтым телом связаны с функциональной активностью гормонопродуцирующих клеток только одного доминантного фолликула. Гранулезные клетки, выстилающие изнутри фолликул, после овуляции трансформируются в лютеиновые клетки желтого тела. Таким образом, между фолликулогенезом и стероидогенезом в яичниках существует тесная взаимосвязь. Под влиянием половых стероидных гормонов происходят пролиферативные (фолликулярная фаза) и секреторные (лютеиновая фаза) изменения в эндометрии. Резкое снижение уровня половых стероидных гормонов в крови в конце цикла вызывает отторжение части эндометрия — менструацию. Нарушения циклической деятельности, проявляющиеся отсутствием овуляции (ановуляцией) или низкой секрецией прогестерона в лютеиновую фазу цикла (НЛФ), означают гипофункцию яичников. Именно поэтому термин «гиперфункция» не распространяется на яичники. По примеру оценки работы известных общественных организаций деятельность яичников может быть лишь удовлетворительной или неудовлетворительной.

Составные части гипоталамо-гипофизарно-овариальной системы обозначены в ее названии. Деятельность продуцирующих

гонадолиберин нейросекреторных клеток гипоталамуса находится под регулирующим влиянием моноаминов, опиоидных пептидов и половых стероидов. Секреция гонадолиберина и попадание его в портальную систему гипофиза происходит в прерывистом, импульсном режиме. Каждому импульсу гонадолиберина соответствует кратковременный подъем лютеинизирующего (ЛГ) и, в меньшей степени, фолликулостимулирующего (ФСГ) гормона в крови. Так формируются волны гонадотропинов первого порядка — цирхоральные, почасовые изменения гонадотропинов, определяющие их базальный уровень в крови. Достигнув яичников, гонадотропины стимулируют рост фолликулов, секрецию ими эстрогенов, овуляцию и поддерживают функциональную активность желтого тела.

Циркадные (суточные) изменения гонадотропинов в крови (волны второго порядка) выражены лишь в период полового созревания.

Колебания ЛГ и ФСГ в крови в течение менструального цикла представляют собой волны третьего порядка. Базальный уровень ЛГ колеблется в пределах 3–15 МЕ/л. Его содержание в крови увеличивается за несколько дней до овуляции и достигает 30–80 МЕ/л. Колебания ФСГ во время менструального цикла менее значительны. Его базальный уровень составляет 1,5–10 МЕ/л, а овуляторный подъем обычно не превышает 15–25 МЕ/л. Существенные изменения в крови во время менструального цикла претерпевают половые стероидные гормоны. Наиболее низкий уровень эстрадиола наблюдается за день до менструации (100–150 пмоль/л), его содержание в крови постепенно возрастает к середине фолликулярной фазы цикла (200–300 пмоль/л) и образует овуляторный подъем (500–1500 пмоль/л), индуцирующий овуляторный выброс гонадотропинов гипофизом (положительная обратная связь). Содержание прогестерона в крови в фолликулярную фазу цикла составляет 1–3 нмоль/л, предовуляторный подъем прогестерона в крови (5–8 нмоль/л) менее значителен, чем эстрадиола. Секреция прогестерона желтым телом достигает наибольших значений на 20–23 день менструального цикла (20–80 нмоль/л) и резко падает перед менструацией. Циклические колебания в секреции гонадотропинов гипофизом и половых стероидных гормонов яичниками столь велики, что их определение в крови без учета дня менструального цикла лишено всякого смысла.

Раньше думали, что механизмы положительной и отрицательной обратной связи функционируют попеременно: в фолликулярную фазу работает положительная обратная связь, обеспечивающая рост доминантного фолликула, и только в лютеиновую фазу

включается механизм отрицательной обратной связи. Теперь известно, что циклическость работы является свойством самих яичников, а не регуляторных центров, и что оба механизма обратной связи (положительный и отрицательный) функционируют постоянно. Отрицательная связь реализуется на уровне гипоталамуса и проявляется усилением секреции гонадолиберина при уменьшении уровня эстрогенов в крови ниже порогового. Положительная связь проявляется кратковременным усилением секреции гонадотропинов гипофизом в ответ на резкое повышение уровня эстрогенов в крови. При искусственном модулировании предовуляторного подъема эстрогенов в крови с помощью экзогенного эстрадиола можно проверить интактность или повреждение механизмов как отрицательной (снижение уровня ЛГ в крови), так и положительной обратной связи (последующий подъем ЛГ в крови). У мужчин и девочек допубертатного возраста механизм положительной обратной связи не работает.

В отличие от ряда животных, сезонные колебания гонадотропинов в крови (волны четвертого порядка) у человека не выражены.

Волны пятого порядка охватывают изменения гонадотропинов в течение жизни. В допубертатный период чувствительность гипоталамуса к тормозящему действию половых стероидных гормонов чрезвычайно высока, и уровень ФСГ и ЛГ в крови, как правило, не превышает 1 МЕ/л. С увеличением веса и количества жира усиливается превращение надпочечниковых андрогенов в эстрогены под влиянием фермента ароматазы. Периферические эстрогены постепенно повышают порог чувствительности гипоталамуса к половым стероидам, что делает возможным рост фолликулов и продукцию ими собственных эстрогенов. В этом состоит биологический смысл «критической массы тела» (45–47 кг), достижение которой необходимо для «запуска» циклической деятельности яичников. Ко времени первых месячных (менархе) в каждом яичнике содержится около 150 000 примордиальных фолликулов. Обратное развитие (атрезия) фолликулов начинается еще до рождения и продолжается в течение репродуктивной жизни. Этот процесс не прекращается даже во время беременности, правда, фолликулы не достигают сколько-нибудь существенных стадий развития и не продуцируют половые стероидные гормоны. На протяжении жизни женщины становятся доминантными и овулируют лишь около 350–400 фолликулов. Когда количество фолликулов уменьшается до порогового уровня, циклическая деятельность яичников прекращается. Завершение менструального цикла (менопауза) в среднем приходится на 50,5 лет. Постменопаузальная гипоестро-

генемия в соответствии с принципом отрицательной обратной связи приводит к «растормаживанию» гонадотропной функции гипофиза. Содержание ФСГ в крови возрастает до 60–120 МЕ/л, ЛГ — до 20–40 МЕ/л. Развивается естественная первично-овариальная недостаточность с характерными для нее гормональными, метаболическими, трофическими психическими и нейровегетативными проявлениями. Физиологическим этот симптомокомплекс назвать вряд ли возможно, так как в этом случае саму смерть следует отнести к физиологическим явлениям.

Еще в древности женщины знали, что месячные должны приходить с определенной периодичностью, что беременности предшествует близкое общение с мужчиной и что отсутствие месячных и детей является признаком нездоровья. Современные женщины справедливо считают нарушения менструального цикла и бесплодие основанием для обращения к врачу и обследования. Констатацию известных самой женщине фактов в форме терминов «аменорея I» (месячных нет и не было), «аменорея II» (месячные раньше были, а сейчас нет), «дисменорея» (что-то не так с месячными), «бесплодие I» (беременностей нет и не было), «бесплодие II» (раньше беременности были, сейчас нет) и т. д. можно рассматривать лишь в качестве отправного пункта диагностического процесса. Широко распространенный термин «дисфункция яичников» не отражает конкретной патологии. Более того, он создает иллюзию завершенности диагностического поиска, когда он еще не начинался. Когда маточные трубы проходимы, и чувствительность эндометрия к половым стероидным гормонам сохранена, нарушения гормональной и овуляторной функции яичников связаны с поражением одного из звеньев гипоталамо-гипофизарно-овариальной системы. Диагностика гормональной недостаточности яичников проводится в соответствии с принципом «симптом—синдром—болезнь» и состоит из нескольких этапов.

Первый этап заключается в установлении самого факта гормональной недостаточности яичников: ановуляции или недостаточности желтого тела. Для этого используют тесты функциональной диагностики (измерение ректальной температуры, кольпо- и уроцитология), эхографическое наблюдение за ростом фолликулов и формированием желтого тела, определение уровня прогестерона в крови во вторую половину цикла. Нет надобности отдельно выделять недостаточность фолликулярной фазы, так как дефицит эстрогенов обязательно приведет или к ановуляции, или к НЛФ.

Второй этап диагностики важен для определения уровня повреждения в гипоталамо-гипофизарно-овариальной системе. Ключевым его

моментом является определение уровня гонадотропинов в крови. В зависимости от содержания ФСГ и ЛГ в крови недостаточность яичников подразделяют на гипергонадо-, гипогонадо- и нормогонадотропную.

Третий этап состоит в выявлении конкретного заболевания, приведшего к гормональной недостаточности яичников с соответствующими клиническими проявлениями. Название болезни (синдрома) призвано отражать не сомнительный в ряде случаев приоритет первоописателя, а его важнейшие морфологические, патогенетические или клинические особенности. Предпочтение следует отдавать терминам «пролактинома гипофиза», «синдром поликистозных яичников», «послеродовый некроз гипофиза», «диффузный токсический зоб», «кортикотропинома гипофиза», а не «синдром Форбса», «синдром Штейна–Левенталя», «синдром Шиена», «болезнь Грейвса», «болезнь Иценко–Кушинга» и т. д.

Гипергонадотропная недостаточность яичников может быть обусловлена количественными и структурными хромосомными aberrациями, моногенными и полигенными болезнями, инфекционными, гонадо- и овотоксичными факторами, аутоиммунным поражением яичников, ятрогенными причинами (удаление или облучение гонад). Основной метод лечения гипергонадотропной овариальной недостаточности — ЗГТ эстрогенами и гестагенами. Преодоление бесплодия возможно только с помощью ЭКО с использованием донорских яйцеклеток.

Гипогонадотропная недостаточность яичников всегда является следствием центральных нарушений регуляции яичников. Приблизительно у 5% больных выявляется первичногипофизарная патология (послеродовый гипопитуитаризм, аденома гипофиза, аутоиммунный гипофизит, гипофизэктомия или лучевое поражение гипофиза). Первичногипоталамическая патология может быть обусловлена врожденным нарушением секреции гонадолиберина (генитоолифакторный синдром), опухолями (краниофарингиома, астроцитомы, дисгерминома и др.), воспалительными заболеваниями (дисэнцефалит), черепно-мозговыми травмами, сосудистыми нарушениями (разрыв передней или задней коммуникантной артерии) и др. Нередко гипогонадотропная овариальная недостаточность связана с дефицитом веса или наличием пролактин-секретирующей аденомы гипофиза. Для выявления конкретного заболевания обычно используют компьютерную рентгеноматомографию или магнитно-резонансную томографию. Клинические проявления заболеваний этой группы очень разнообразны. В терапии используются медикаментозные, лучевые и хирургические методы лечения. Овуляция может быть индуцирована гонадолиберинном или гонадотропинами при

первично-гипоталамическом уровне поражения и только гонадотропинами при первично-гипофизарной недостаточности.

Нормогонадотропную недостаточность яичников принято считать результатом центральных регуляторных нарушений. Однако проба с эстрадиолом показала интактность механизма положительной обратной связи у большинства больных, что позволило сформулировать представление о нормогонадотропной первично-овариальной недостаточности. Ее причинами могут быть генитальный эндометриоз, хронический аднексит, аутоиммунный оофорит. Диагноз аутоиммунного оофорита подтверждается с помощью гистологического исследования полученных при лапароскопии биоптатов яичников или определения фиксированных или циркулирующих аутовариальных аутоантител в крови. В некоторых случаях при нормогонадотропной ановуляции положительная обратная связь между яичниками и гипофизом повреждена (декомпенсированный сахарный диабет I типа, первичный гипотиреоз) или выражена чрезмерно (синдром поликистозных яичников, ожирение). Этиологическая и патогенетическая неоднородность нормогонадотропной овариальной недостаточности определяет разнообразие методов лечения: субкалорийная диета при ожирении, тиреоидные гормоны при гипотиреозе, интенсивная инсулинотерапия при сахарном диабете, антигонадотропные препараты при эндометриозе, системная энзимотерапия при аутоиммунном оофорите и т. д. У значительной части больных с нормогонадотропной овариальной недостаточностью овуляцию можно вызвать с помощью антиэстрогенных препаратов, например кломифенцитрата.

После завершения обследования в шести строках формулируется полный диагноз, повторяющий этапы диагностического процесса в обратном порядке («болезнь—синдром—симптом»).

- Первая строка обозначает название заболевания, явившегося конечным этапом и одновременно вершиной диагностики.

- Во второй строке указывается форма овариальной недостаточности (гипергонадотропная, гипогонадотропная, нормогонадотропная).

- Третья строка содержит данные о типе овариальной недостаточности (ановуляция или НФЛ).

- В четвертой строке перечисляются основные клинические проявления заболевания

(нарушения менструального цикла, степень недоразвития вторичных половых признаков, гирсутизм, лакторрея, низкорослость, остеопороз и др.).

- Пятая строка указывает на наличие первичного или вторичного бесплодия. В зависимости от того, заинтересована женщина в беременности или нет, лечение может быть направлено или на восстановление полноценного овуляторного цикла, или на устранение нежелательных проявлений заболевания, например, гирсутизма при надпочечниковой или овариальной гиперандрогении.

- Наконец, в шестой строке перечисляется сопутствующая патология. Она может оказывать существенное влияние на течение последующей беременности, развитие плода и исход родов.

Необходимо подчеркнуть, что ни одна из составных частей диагноза не предопределяет остальных, и каждая из них может оказать влияние на выбор оптимального метода лечения диагностированной формы гормональной недостаточности яичников. Отсутствие записи в первой строке указывает на то, что диагностический процесс не завершен. Иногда это связано с объективными причинами. Даже современные методы обследования далеко не всегда позволяют выяснить истинный характер гипоталамических нарушений. Если пустоты занимают строки со второй по пятую, значит были допущены погрешности в обследовании больной и/или осмыслении диагноза. Иногда последовательный диагностический процесс подменяется дорогостоящим определением гормонального «профиля» или «зеркала» без учета дня менструального цикла. Последующее лечение с обязательным применением экзотических пищевых добавок сомнительного состава и неведомого действия может продолжаться неограниченно долго. Тогда исходно молодую состоятельную женщину начинает волновать вопрос: что у нее закончится раньше, деньги или фолликулы? Если фолликулы, то в полном соответствии с принципом отрицательной обратной связи произойдет последнее в ее жизни повышение уровня гонадотропинов в крови.

WAVES OF GONADOTROPINS AND DIAGNOSTICS OF HORMONAL INSUFFICIENCY OF OVARIES

Potin V.V.

М.А. Тарасова,
М.И. Ярмолинская

Отделение гинекологической
эндокринологии,
Научно-исследовательский институт
акушерства и гинекологии
им. Д.О. Отта РАМН. Санкт-Петербург

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ДИСФУНКЦИОНАЛЬНЫХ МАТОЧНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ В ПЕРИМЕНОПАУЗЕ

■ В статье раскрываются причины дисфункциональных маточных кровотечений (ДМК) в перименопаузальном периоде, приведен алгоритм обследования пациенток и необходимость дифференциальной диагностики, представлены методы медикаментозного и хирургического лечения данной патологии.

■ **Ключевые слова:** перименопауза, дисфункциональные маточные кровотечения, прогестагены, комбинированные оральные контрацептивы, агонисты гонадотропин-рилизинг гормона

Маточные кровотечения, обусловленные функционально-структурными изменениями в эндометрии на фоне гормональной недостаточности яичников и не связанные с беременностью, органическими заболеваниями, системными расстройствами, ятрогенными причинами, принято называть дисфункциональными [4]. Нарушение циклического выделения гонадотропинов, ановуляция, недостаточность лютеиновой фазы, относительная гиперэстрогемия, а в ряде случаев — гипоестрогемия, характеризующие эндокринологические особенности перименопаузы, обуславливают высокую частоту дисфункциональных маточных кровотечений (ДМК) в этом возрастном периоде. Выраженные индивидуальные особенности секреции половых стероидов в перименопаузе определяют разнообразие клинических проявлений ДМК — нерегулярность менструаций, олигоменорея, меноррагии, метроррагии или полименорея. Продолжительность перименопаузы варьирует в широких пределах — от нескольких месяцев до 10 и более лет. В среднем период от начала нерегулярных менструальных циклов до менопаузы составляет около 4 лет [13]. ДМК относятся к самой распространенной причине госпитализации в гинекологические стационары у женщин в возрасте 45–55 лет.

Основные причины ДМК в перименопаузе: хроническая ановуляция; гиперплазия эндометрия; атрофия эндометрия.

Увеличение частоты ановуляторных циклов, при которых нарушается секреция прогестерона, сопровождается развитием гиперплазии эндометрия, при которой эндометрий представляет хорошо васкуляризованную железистую ткань с относительно небольшим стромальным компонентом. В перименопаузе наблюдается повышение уровня конверсии андростендиона, продуцируемого в строме яичников и в коре надпочечников, в эстрон. В норме конверсия составляет 2–3 %. В перименопаузе и при ожирении в результате более интенсивного процесса ароматизации этот уровень возрастает. Содержание эстрогена также увеличивается при функциональных кистах яичников, гипертикозе и уменьшении метаболического клиренса андростендиона при заболеваниях печени. Эстрогены вызывают снижение резистентности сосудов матки, что сопровождается увеличением кровоснабжения эндометрия. Менструальная кровопотеря определяется также уровнем простагландинов и эндотелинов, содержание которых в эндометрии зависит от соотношения эстрадиола и прогестерона. Тканевый эндотелин может воздействовать на релаксирующие факторы, в том числе оксид азота, которые увеличивают объем и продолжительность менструальной кровопотери.

Согласно гистологической классификации (ВОЗ) выделяется 3 основных вида гиперпластических процессов эндометрия:

- полипы;
- гиперплазия эндометрия;
- атипичная гиперплазия эндометрия (устар. синоним — аденоматоз).

Полипсы эндометрия, железистая и железисто-кистозная гиперплазия эндометрия относятся к фоновым процессам и только атипическая гиперплазия является истинным предраком эндометрия. Железистые гиперплазии в 0,4–1 % случаев переходят в атипическую гиперплазию и рак эндометрия. Атипическая гиперплазия переходит в рак эндометрия в 40 % случаев.

Четкой разницы между железистой и железисто-кистозной гиперплазией в сущности нет. Полипы эндометрия, как правило, растут в дне матки и трубных углов (в области перехода эндометриального эпителия в цилиндрический эпителий труб наиболее часто возникает избыточная пролиферация эпителия).

В перименопаузе нарушения менструального цикла чаще выступают клиническим индикатором изменения гормональной функции яичников и реже — гинекологической патологии. Однако, несмотря на это, диагноз ДМК устанавливается только после исключения другой патологии, которая может служить причиной кровотечения в перименопаузе. Во время каждого осмотра женщины старше 40 лет необходимо уточнять имеются ли у нее изменения менструального цикла.

При проведении дифференциальной диагностики нарушений менструального цикла в перименопаузе необходимо исключить следующие состояния и заболевания:

- беременность (самопроизвольный выкидыш, эктопическая беременность);
- онкогинекологическую патологию (атипическая гиперплазия эндометрия, рак эндометрия и шейки матки, трофобластическая болезнь);
- доброкачественные заболевания матки (полипы эндометрия, миома матки, аденомиоз);
- гормонопродуцирующие опухоли яичников;
- ДМК в перименопаузе (на фоне ановуляции, гиперплазии или атрофии эндометрия).

Частота указанных состояний в перименопаузе весьма различна. У большинства женщин (не менее чем у 90 %) в этом возрастном периоде нарушения цикла связаны с гормональной недостаточностью яичников и являются дисфункциональными. Среди других состояний наиболее частыми являются доброкачественные заболевания матки. При проведении дифференциальной диагностики у женщин с сохраненным менструальным циклом следует исключить беременность. В ряде случаев беременность в перименопаузе может наступить на фоне задержки менструации в течение нескольких месяцев, тем более что многие женщины в этом возрасте не используют контрацепцию. Частота возникновения рака эндометрия у женщин моложе 50 лет относительно низка [5]. По данным двух клинических иссле-

дований, проведенных в Швеции, в рамках которых производилось диагностическое выскабливание полости матки в различных возрастных группах, частота возникновения рака тела матки у женщин 40–44 лет составила 4,6 на 100 000, а максимальная частота установлена в возрасте 65–69 лет — 70,5 на 100 000 [12].

Однако следует учитывать, что у женщин с хронической ановуляцией и гиперандрогонией злокачественные поражения матки могут развиваться относительно рано — в пре- и перименопаузальном возрасте.

Диагностика причины нарушений менструального цикла в перименопаузе

Диагностика причины нарушений менструального цикла должна начинаться с детального сбора анамнеза, выяснения жалоб и физического исследования. Особое внимание необходимо уделять характеру кровянистых выделений и наличию факторов риска рака эндометрия.

Факторы риска рака эндометрия:

- алиментарные (повышенное содержание жиров в пище и высококалорийная диета);
- репродуктивные (раннее менархе, поздняя менопауза, ановуляторные циклы, бесплодие, роды крупным плодом, миома матки);
- фармакологические (применением эстрогенов без добавления прогестагенов);
- эндокринные и обменные нарушения (ожирение, сахарный диабет, гиперлипидемия и т. д.);
- генетические (гормонозависимые карциномы у кровных родственников, гормонозависимые первично множественные опухоли).

Дополнительными методами исследования являются:

УЗИ органов малого таза (предпочтительнее — трансвагинальное) позволяет косвенно судить о состоянии эндометрия, ориентируясь на толщину и структуру срединного М-эха. При нормальном менструальном цикле толщина эндометрия зависит от фазы цикла, постепенно возрастая от 3–4 мм в 1-й фазе до 12–15 мм во 2-й фазе цикла. Гиперплазия эндометрия обуславливает значительное увеличение этих показателей. Полипы эндометрия, как правило, визуализируются на эхограммах в виде округлых или удлинённых овальных образований с четким контуром и тонким эхонегативным ободком на фоне расширенной полости матки. При толщине эндометрия, не превышающем 5 мм, гиперплазия эндометрия и рак эндометрия маловероятны.

По данным В.Н. Демидова [9], точность ультразвукового выявления патологии эндометрия (специфичность) составляет 92,2 %, а ее отсутствие (чувствительность) — 97,3 %. При этом ультразвуковые признаки гиперпла-

зии эндометрия подтверждаются в 86,4% случаев, полипов — в 87,9% и рака эндометрия — в 25%. Основанием для ультразвукового исследования являются также необходимость исключения беременности, органической патологии матки и яичников.

Гистологическое исследование эндометрия. Существует несколько возможностей получения ткани эндометрия для проведения гистологического исследования. До недавнего времени рутинным методом являлось диагностическое выскабливание. Биопсия «цуговой» кюреткой (цуг эндометрия) не может использоваться в перименопаузе, так как исследование только части эндометрия во многих случаях приводит к ошибочным морфологическим заключениям. Цитологические методы — аспирация шприцем Брауна и «промывная» цитология с помощью двухпросветных катетеров не получили распространения, так как цитологическое исследование аспирата, как правило, недостаточно для постановки окончательного диагноза.

В настоящее время одной из наиболее распространенных диагностических манипуляций в гинекологической практике является аспирационная биопсия эндометрия, которая выполняется специальной кюреткой Пайпель. По точности диагностики патологических изменений эндометрия аспирационная биопсия не уступает диагностическому выскабливанию, в то же время этот метод имеет ряд существенных преимуществ.

Аспирационная биопсия эндометрия:

- позволяет получить ткань из разных отделов полости матки для последующего (практически тотального) гистологического исследования эндометрия;
- не требует расширения цервикального канала;
- выполняется менее чем за одну минуту;
- является малоболезненной манипуляцией;
- позволяет соблюдать принцип абластики;
- сопровождается минимальной травматизацией;
- может осуществляться амбулаторно;
- экономически выгодна.

Однако, учитывая высокую частоту ДМК при относительно низкой частоте развития рака эндометрия в перименопаузе, биопсия эндометрия не является строго необходимой во всех случаях. В некоторых случаях у женщин без факторов риска рака эндометрия возможно проведение медикаментозной терапии ДМК в течение 3–4 месяцев. В случаях отсутствия повторных эпизодов кровянистых выделений биопсию эндометрия можно не проводить. При неэффективности терапии, наличии ациклических кровянистых выделений, а также у женщин с факторами риска (гиперэстрогение-

мия, эндокринная патология, метаболические нарушения) гистологическое исследование эндометрия является обязательным. Для исключения патологии шейки матки аспирационная биопсия может быть дополнена выскабливанием цервикального канала.

Цитологическое исследование мазка с шейки матки и из цервикального канала, при наличии показаний — биопсия шейки матки.

Гистероскопия позволяет установить наличие полипов эндометрия, субмукозной миомы, выполнить прицельную биопсию эндометрия.

Гормональное обследование. Скрининговыми тестами являются определение ФСГ и при подозрении на гипотиреоз — ТТГ. Гипотиреоз нередко диагностируется у женщин с маточными кровотечениями и часто недооценивается при ДМК. У женщин с признаками гиперандрогенемии показано определение уровня тестостерона и ДЭА-сульфата.

Лечение ДМК в перименопаузе

Основной целью *медикаментозного* лечения является предупреждение или лечение гиперпластических процессов в эндометрии. Для этого могут использоваться гормональные препараты различных групп.

Прогестагенные препараты широко применяются у женщин с ДМК в перименопаузе. Механизм их лечебного действия обусловлен снижением пролиферативной активности эндометрия. Проведенные недавно исследования показали, что у пациенток в перименопаузальном периоде с ДМК отмечается повышенный уровень эстрадиола [14]. Прогестагены оказывают антиэстрогенный эффект, снижая концентрацию эстрогенных рецепторов в органах мишенях и ингибируя действие эстрогенов на молекулярном уровне («down-regulation») [10]. По данным E. Suvanto-Luukkonen и соавт. (1995), прогестагены вызывают увеличение синтеза протеина, связывающего инсулиноподобный фактор роста 1, низкий уровень которого ассоциирован с риском рака эндометрия, что связано с нарушением инактивации инсулино-подобного фактора роста, относящегося к медиаторам пролиферативного и митотического действия эстрогенов на эндометрий. Прогестагены также приводят к повышению концентрации цитокинов, пролактина, релаксина, являющихся модуляторами экспрессии гена прогестероновых рецепторов [11]. В результате активации специфических генов прогестерон-рецепторным комплексом происходит стимуляция гликогенеза, метаболизма циклических нуклеотидов, повышение уровня простагландинов, активатора плазминогена, а также биосинтеза ферментов, метаболизирующих эстрогены,

α -фукозидазы, цАМФ-зависимой киназы типа II, гидролазы и фосфатазы [10, 15].

В различной степени гестагены могут взаимодействовать с рецепторами других стероидных гормонов (андрогенными, глюко- и минералокортикоидными и, в ряде случаев, даже эстрогенными) и физиологически активных веществ (например, ГАМК, глициновых рецепторов), формируя в каждом случае индивидуальный профиль фармакологической активности [6].

Преимуществами для применения в перименопаузе обладают препараты группы прогестерона и прогестероноподобных соединений, не имеющие нежелательных андрогенных, анаболических и минералокортикоидных эффектов в отличие от производных 19-нортестостерона.

К прогестероноподобным соединениям относится препарат дюфастон, содержащий дидрогестерон — ретропрогестерон, сходный по своим химическим и фармакологическим свойствам с эндогенным прогестероном. Дюфастон эффективно предотвращает гиперплазию эндометрия за счет подавления пролиферативного действия эстрогенов и стимуляции секреторной трансформации эндометрия и его циклического отторжения [2]. Прогестагенная активность ретропрогестерона в 10–30 раз сильнее, чем прогестерона [3]. Благодаря высокой селективности дидрогестерон не вызывает эффектов, не опосредованных прогестероновыми рецепторами — изменения тембра голоса, появления угревой сыпи, гирсутизма, не влияет на углеводный и липидный обмен, гемостаз [8], что является особенно важным в перименопаузальном периоде. Результаты многочисленных клинических исследований показали хорошую переносимость дидрогестерона [2].

Дюфастон применяется в следующих режимах:

- во вторую фазу менструального цикла (в течение 10–14 дней, т. е. с 16 по 25 день или с 11 по 25 день) по 1 таблетке (10 мг) два раза в день;

- с 5-го по 25-й дни менструального цикла;

- реже — непрерывно.

При применении прогестагенных препаратов в непрерывном режиме достаточно сложно добиться стойкой аменореи. Одним из частых побочных эффектов при таком приеме являются кровотечения «прорыва», что затрудняет диагностическую оценку эффективности лечения. Поэтому более предпочтительным является использование препарата во вторую фазу цикла.

Длительность курса лечения дидрогестероном обычно составляет не менее 6 месяцев.

Иногда прогестагены не эффективны для терапии ДМК, особенно на фоне гипостроге-

немии при длительных и обильных кровотечениях, при которых может наблюдаться выраженное истончение эндометрия до базального слоя, что ведет к снижению чувствительности к прогестагенам. У таких пациенток применение прогестагенов не предупреждает и не купирует проявления ДМК, так как для регенерации эндометрия у них необходимы препараты, содержащие эстрогены.

Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) могут быть применены у женщин, нуждающихся в контрацепции при отсутствии противопоказаний. КОК стабилизируют менструальный цикл, обеспечивая процессы регенерации, умеренной пролиферации и отторжения эндометрия во время отмены препарата. С этой целью могут использоваться любые низкодозированные монофазные эстрогенгестагенные контрацептивы (регулон, марвелон, фемоден, минизистон и др.) [7]. Использование КОК устраняет ановуляторные ДМК и гиперплазию эндометрия, что снижает частоту оперативных вмешательств для их лечения. Лечебное действие КОК при ДМК в перименопаузе связано с механизмами антиэстрогенного влияния прогестагенов на эндометрий: подавлением синтеза эстрогенных рецепторов, увеличением концентрации 17β -дегидрогеназы, превращающей эстрадиол в менее активный эстрон. При приеме КОК ультразвуковое сканирование выявляет уменьшение толщины эндометрия, коррелирующее с уровнем эстрадиола в сыворотке крови. При гистологическом исследовании эндометрия наблюдаются уменьшение толщины эндометрия, псевдосекреторные изменения желез, увеличение отношения стромы к железам эндометрия, децидуальная реакция без образования спиральных артерий.

Комбинированные эстрогенгестагенные препараты для циклической заместительной гормональной терапии (ЗГТ) применяются у женщин, которые не нуждаются в контрацепции или имеют возраст 50 и более лет.

Антигонадотропные препараты (даназол 400 мг/сут в течение 6 мес) применяются редко в связи с выраженными андрогенобусловленными побочными эффектами. Препараты этой группы могут использоваться при сочетании гиперплазии эндометрия с другими гинекологическими заболеваниями: миома матки, аденомиоз, наружный генитальный эндометриоз [1].

Агонисты гонадотропин-рилизинг гормона оказывают выраженный антипролиферативный эффект на эндометрий, который обусловлен не только подавлением функциональной активности гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, но и ингибирующим влиянием препаратов этой группы на рецепторы эпидермального фактора роста — одного из основных

маркеров пролиферативной активности различных тканей. Применение препаратов данной группы ограничено в связи с наличием гипострогенных побочных эффектов.

Левоноргестрел (ЛНГ)-выделяющая ВМС может использоваться для лечения идиопатической гиперполименореи и гиперплазии эндометрия. Перед введением ЛНГ ВМС необходимо полноценное обследование для исключения органических причин нарушений менструального цикла. Применение ЛНГ ВМС снижает менструальную кровопотерю на 80–95 %. Приблизительно у 20 % женщин через год отмечается аменорея, которая носит обратимый характер [4]. Если при использовании метода в течение трех и более месяцев не произошло уменьшения кровопотери или после периода аменореи появились обильные кровянистые выделения, показано обследование, включающее гистероскопию, гистологическое исследование эндометрия, повторную оценку состояния шейки матки.

Негормональные средства терапии могут включать утерогонические, гемостатические и гемостимулирующие средства.

Хирургические методы применяются при неэффективности медикаментозного лечения ДМК или при наличии органической патологии, приводящей к маточным кровотечениям. Неэффективность терапии ДМК может быть связана с наличием гормонопродуцирующих опухолей яичников.

- Раздельное диагностическое выскабливание во многих случаях одновременно является диагностической и лечебной процедурой. Целесообразно сочетать раздельное диагностическое выскабливание с гистероскопией. Процедура эффективна для быстрой остановки кровотечения, однако, при ДМК в перименопаузе не обеспечивает лечебный эффект в последующих циклах.

- Резекция эндометрия — операция, заключающаяся в деструкции эндометрия (обычно с помощью воздействия электрического тока) во время гистероскопии. В ряде исследований показана высокая эффективность резекции эндометрия для лечения ДМК в перименопаузе. Деструкция эндометрия имеет ряд преимуществ перед гистерэктомией: короткое время операции, меньшее число осложнений, небольшая продолжительность наркоза.

- Экстирпация матки выполняется только при неэффективности медикаментозного лечения или при наличии патологии, являющейся показанием для хирургического лечения.

Литература

1. Вихляева Е.М. Опыт применения даназола у больных с сочетанной патологией эндо- и миометрия / Е.М. Вихляева, Е.В. Уварова, И.Г. Ищенко // Акуш. и гин.— 1995 — № 1 — С. 41–44.
2. Дюфастон. Научная информация.— М.: Solvay Pharma, 2000.— 39 с.
3. Зайдиева Я.З. Заместительная гормонотерапия. Фармакология и клиническое применение — М., 2001.— 48 с.
4. Марченко Л.А. Возможности гормонотерапии у больных с различной гинекологической патологией / Л.А. Марченко, Л.М. Ильина.— М., 2003.— 16 с.
5. Онкологическая помощь населению // Под ред. В.М. Мерабишвили.— СПб., 2001.— С. 32–40.
6. Сергеев П.В., Шимановский Н.Л. Фармакологические свойства гестагенов // Фарматека.— 2003.— № 8. С. 33–41.
7. Тарасова М.А., Шаповалова К.А., Ерофеева Л.В., Григорьева В.А., Сухорукова А.В. Планирование семьи. Методы контрацепции / Под ред. Э.К. Айламазяна.— СПб., 1997 — С. 31–92.
8. Фемостон. 17- β эстрадиол+дидрогестерон (Дюфастон).— М.: Solvay Pharma.— 2002.— 44 с.
9. Эхография органов малого таза у женщин: Практическое пособие. Вып.1: Эндометриоз / В.Н. Демидов, А.И. Гус, Л.В. Адамян, А.К. Хачатрян. — М.: Скрипто, 1997.— 60 с.
10. Graham J. Physiological Action of Progesterone in Target Tissue / Graham J., Clarke C. // Endocrine reviews, 1997.— Vol. 18, N 4.— P 502–515.
11. Loss of estrogen receptor (ER) expression in endometrial tumors is not associated with de novo methylation of the 5' end of the ER gene / J.R. Navari, P.Y. Roland, P. Keh, O.E. Iversen et al. // Clin. Cancer. Res.— 2000.— Vol. 6, N 10.— P. 4025–4032.
12. Mattson L.-A. Perimenopausal bleeding: Etiology and management — Med. Product Agency, 1991.— P. 61–72.
13. McKinlay S.M. The normal menopause transition / S.M. McKinlay, D.J. Brambilla, J.G. Posner // Maturitas.— 1992.— Vol.14, N 21.— P. 103–115.
14. Moen M.H. Menometrorrhagia in the perimenopause is associated with increased serum estradiol / M.H. Moen, H. Kahn, K.S. Bjerve, T.B. Halvorsen // Maturitas.— 2004 — Vol. 20, N 47 (2).— P 151–155.
15. Rabe T. S. Induction of estrogen receptor and activities by synthetic progestins/ T. Rabe, M.K. Bohlmann, S. Rehberger-Schneider, S. Prifti // Gynecol. Endocrinol.— 2000.— Vol. 14.— P. 118–125.

у

DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF DYSFUNCTIONAL UTERINE BLEEDING IN THE PERIMENOPAUSE

Tarasova M.A., Yarmolinskaya M.I.

■ **The summary:** The reasons of dysfunctional menometrorrhagia in the perimenopause are revealed in the article, the algorithm of patient examination and necessity of differential diagnostics are given, methods of hormonal and surgical treatment of this disease are presented.

■ **Key words:** perimenopause, disfunctional uterine bleeding, progestagens, combined oral contraceptives, agonists of gonadotropin-releasing hormone



В.С. Баранов

Лаборатория пренатальной диагностики
и врожденных заболеваний,
Научно-исследовательский институт
акушерства и гинекологии
им. Д.О. Отта РАМН, Санкт-Петербург

НЕКОТОРЫЕ ИСТОРИЧЕСКИЕ, ПРАКТИЧЕСКИЕ И НАУЧНЫЕ АСПЕКТЫ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ

■ Пренатальная диагностика (ПД), как сравнительно новое направление медицинской генетики, переживает период бурного расцвета. Методические проблемы ПД, связанные с отбором женщин групп высокого риска врожденной и наследственной патологии, комплексным обследованием плода с использованием неинвазивных (УЗИ) и инвазивных (цитогенетических, молекулярных, биохимических) методов исследования уже решены. Дальнейшее повышение эффективности ПД, ее научная и практическая значимость целиком зависит от уровня организации этой службы на местах и ее финансирования. Важную роль в развитии современной ПД в России сыграла лаборатория ПД НИИ АГ им. Д.О. Отта РАМН.

■ Ключевые слова: пренатальная диагностика, медицинская генетика, хромосомные и генные болезни

Пренатальная диагностика (ПД), как сравнительно новое направление медицинской генетики, возникла в 80-х годах XX века на стыке клинических дисциплин (акушерства, гинекологии, перинатологии) и фундаментальных наук (генетики, биохимии, патофизиологии, тератологии, эмбриологии) и, соответственно, включает в себя методы всех этих клинических и фундаментальных наук, с помощью которых проводится обследование плода. Естественно, что главным побудительным мотивом появления ПД явилась необходимость разработки эффективных мер профилактики наследственных болезней и врожденных пороков развития, то есть решение сугубо практических задач репродукции человека.

Вместе с тем нет сомнения, что только в условиях ПД ученые реально имеют возможность получить материал плода на любом сроке антенатального развития и использовать его не только для диагностики, но и для решения фундаментальных проблем эмбриологии человека.

Таким образом, есть все основания рассматривать ПД сегодня не только как набор методов, но и как науку, изучающую фундаментальные проблемы эмбриологии человека, практическим результатом которой является диагностика, профилактика, в недалеком будущем, и лечение наследственных и врожденных болезней человека.

Цель обзора — показать становление ПД в старейшем в нашей стране НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта, обсудить ее современное состояние и перспективы развития, обратить внимание на тесную связь ПД с решением фундаментальных проблем биологии раннего развития человека.

Современное состояние пренатальной диагностики в Российской Федерации. Некоторые общие положения

Согласно официальной статистике, в Российской Федерации на каждую тысячу рождается от 40 до 50 детей с врожденными и наследственными заболеваниями. Больные с такими нарушениями занимают около 30% коек в детских стационарах. На их лечение государство вынуждено расходовать огромные средства.

Таким образом, профилактика наследственной и врожденной патологии имеет не только медицинское, но и большое социальное значение.

ПД принадлежит решающая роль в комплексе мероприятий по профилактике и предупреждению наследственных и врожденных болезней. Современная ПД обладает всем комплексом методов и клинических приемов, позволяющих эффективно

выявлять врожденные и наследственные пороки практически на любом сроке беременности. Алгоритмы и методы ПД в России хорошо разработаны и достаточно широко применяются в отношении II триместра беременности. Существующие клинические и лабораторные методы ПД оценки состояния плода, алгоритмы ПД генных и хромосомных болезней подробно рассмотрены в соответствующих обзорах, справочных руководствах и монографиях [1–5].

В ПД широко используются как непрямые, так и прямые методы обследования. Непрямые методы направлены на исследование самой беременной. Их цель заключается в отборе женщин групп высокого риска врожденной и наследственной патологии. Помимо медико-генетического консультирования, бактериологического и иммунологического анализа, они включают скрининг маркерных белков (альфа-фетопротеина, хориального гонадотропина, эстриола) в сыворотке крови беременных. Высокая себестоимость такого скрининга, его низкая эффективность (реальная выявляемость болезни Дауна около 2%), отсутствие унифицированных автоматизированных программ подсчета риска существенно сдерживают его широкое внедрение в практику ПД России. Серьезным препятствием на этом пути является и сравнительно слабая организация цитогенетической службы, не позволяющая проводить в полном объеме кариотипирование всех плодов групп высокого риска хромосомной патологии по результатам биохимического скрининга.

Среди прямых методов ПД важнейшая роль, безусловно, принадлежит ультразвуковому исследованию (УЗИ). Его применение в адекватные сроки беременности позволяет выявить до 80% всех врожденных пороков развития, в том числе не только самых грубых, наличие которых позволяет врачу сразу рекомендовать прерывание беременности, но и многие отклонения в развитии внутренних органов (мозга, сердца, почек, скелета и пр.). Наличие в стране более 1000 УЗИ аппаратов в системе родовспомогательной службы и центров ПД, в том числе аппаратов УЗИ высокого разрешения, снабженных доплеровской приставкой и способных давать трехмерное изображение, позволяет рассматривать эту службу как наиболее продвинутый раздел ПД.

Существенных успехов достигла молекулярная диагностика генных болезней. В настоящее время в Федеральных медико-генетических центрах России доступны молекулярной (ДНК) диагностике свыше 30 различных наиболее тяжелых наследственных болезней.

Таким образом, на современном этапе в отечественных центрах ПД имеются все условия для эффективной ПД. Ее реальное состояние на местах и многочисленные трудности

обусловлены главным образом дефектами организации этой службы, выраженным дефицитом финансирования. Важное место в развитии современной ПД в России сыграла лаборатория ПД НИИ АГ им. Д.О. Отта РАМН.

Становление и современное состояние лаборатории пренатальной диагностики НИИ АГ им. Д.О. Отта РАМН

Лаборатория создана мае 1987 г. на базе ранее существовавшей в институте лаборатории генетики человека (рук. д-р биол. наук Г.Д. Головачев). Именно в этой лаборатории были сделаны первые попытки анализа плодного материала с целью верификации пола плода, начаты биохимические исследования маркерных сывороточных белков (альфа-фетопротеина) у беременных.

Первые годы становления лаборатории совпали по времени с началом крупномасштабных исследований в мире и в нашей стране по расшифровке генома человека.

Международная программа «Геном человека» явилась тем благоприятным научным фоном, на котором разворачивалась научно-практическая деятельность лаборатории пренатальной диагностики. Другой важной предпосылкой ее быстрого становления явились впечатляющие достижения клинических дисциплин, таких как акушерство и ультразвуковая диагностика. Программа «Геном человека» вооружила лабораторию универсальными методами молекулярной диагностики генных и хромосомных болезней. Благодаря достижениям акушерства и УЗИ-диагностики удалось быстро решить проблему получения плодного материала на любом сроке беременности.

С первых лет существования лаборатория активно включилась в Российский проект Программы «Геном человека». Уместно заметить, что в рамках данной программы в 1995 г. руководитель лаборатории был удостоен 1-й Премии имени академика А.А. Баева «За разработку научных основ и внедрение в клиническую практику методов генодиагностики наиболее распространенных социально значимых наследственных болезней». За работы по молекулярной генетике в области ПД ведущие сотрудники лаборатории д-р биол. наук Т.Э. Ивашенко и канд. биол. наук М.В. Асеев были награждены дипломами и памятными медалями Европейской Академии, а в феврале 2001 г. работа лаборатории «Механизмы детоксикации и гены «внешней среды» была удостоена Золотой медали и диплома 1-го Международного салона инноваций и инвестиций.

В 1989 г. на базе лаборатории был создан Федеральный Центр по пренатальной диагно-

стике муковисцидоза (кистозного фиброза) — самой частой наследственной болезни. С 1990 г. по настоящее время лаборатория выполняет функции Городского Центра пренатальной диагностики наследственных и врожденных болезней, а ее руководитель стал Главным специалистом города по медицинской генетике. С 1993 г. лаборатория обрела статус Федерального медико-генетического центра (одного из 4-х ФМГЦ России), а в 2003 г. вошла в организованный в институте Северо-Западный центр пренатальной диагностики и перинатальной медицины.

Лаборатория насчитывает 36 человек, включая заведующего (член-корреспондент РАМН, профессор В.С. Баранов), двух ведущих научных сотрудников, докторов биологических наук (Т.Э. Иваненко — молекулярная биология и Т.В. Кузнецова — цитогенетика), 10 научных сотрудников, 10 врачей-лаборантов, 7 врачей, аспирантов и вспомогательный персонал.

В настоящее время лаборатория является ведущим в России и единственным в Северо-Западном регионе РФ центром по проблемам пренатальной диагностики. Здесь проводится диагностика всех сложных случаев хромосомных и 12 наиболее частых моногенных болезней. Кроме того, лаборатория является центром по обучению методам пренатальной диагностики. В ней постоянно работают и повышают квалификацию специалисты разных медико-генетических центров России и ближнего зарубежья. На рабочих местах уже прошли обучение свыше 100 врачей медико-генетических центров России.

Клинической группой лаборатории освоены и внедрены в практику весь набор инвазивных методов, позволяющий практически безопасно для матери и плода проводить в амбулаторных условиях забор плодного материала в I и II триместрах беременности. За 15 лет врачами клинической группы выполнено в общей сложности более 7000 инвазивных процедур (хорионбиопсий, плацентобиопсий и кордоцентезов). При этом риск осложнений после любых инвазивных вмешательств не превысил 0,7%.

С 1997 г. по инициативе сотрудников лаборатории в городе была внедрена широкомасштабная программа биохимического скрининга маркерных сывороточных белков (альфа-фетопротеина-АФП и хориального гонадотропина-ХГЧ) в целях отбора беременных групп высокого риска по рождению детей с дефектами нервной трубки (ДЗНТ) и с хромосомными болезнями (болезнь Дауна). В 2002 г. при непосредственном участии лаборатории была создана специальная компьютерная программа автоматического подсчета риска, которая существенно облегчила процедуру би-

охимического скрининга. Его основная часть в настоящее время передана в Городской консультативный (медико-генетический) центр Санкт-Петербурга.

В лаборатории разработаны и внедрены собственные эффективные, быстрые и экономичные методы пренатальной диагностики хромосомных болезней, которые сейчас широко используются во многих диагностических центрах России. Подробно с ними можно ознакомиться в соответствующих руководствах и методических рекомендациях [4–5]. Достаточно простые и эффективные методы получения хромосомных препаратов, оригинальные надежные методы дифференциальной окраски хромосом, дополненные высокоразрешающими методами молекулярной цитогенетики позволили за 15 лет (1987–2002 гг.) провести кариотипирование 5760 плодов у женщин групп высокого риска и предотвратить рождение 164 детей с тяжелыми хромосомными болезнями, в том числе около 100 с болезнью Дауна.

Здесь также разработаны вполне оригинальные методы молекулярной диагностики и впервые в стране осуществлена ПД таких частых моногенных болезней как муковисцидоз, миодистрофия Дюшенна, гемофилия А, фенилкетонурия, синдром ломкой X-хромосомы (синдром Мартина-Белла), миотоническая дистрофия и др. Для исключения моногенных болезней за этот же период проведено 640 ПД, и 200 случаях был установлен неблагоприятный диагноз и беременности было рекомендовано прервать.

Таким образом, за 15 лет существования лаборатории, в общей сложности, проведено 6500 ПД и в 364 случаях выявлена тяжелая наследственная патология плода. Важно также подчеркнуть, что в результате ПД более 6000 женщин групп высокого риска смогли спокойно выносить беременность и родить здорового ребенка. Все эти результаты ПД лаборатории существенно превышают аналогичные цифровые показатели других лабораторий и центров РФ [6].

С 1995 г. в лаборатории проводятся исследования, заложившие фундамент новому направлению медицинской науки, — предиктивной (профилактической) медицине. Именно здесь было выдвинуто и научно обосновано представление о «генетическом паспорте», получившее свое дальнейшее развитие в виде «Генетической карты репродуктивного здоровья», имеющий непосредственное отношение к профилактике врожденных и наследственных болезней, к предупреждению частых осложнений и патологических состояний, возникающих при беременности. Мы вернемся к рассмотрению этой темы в заключительной части обзора.

Перспективы развития пренатальной диагностики

ПД сегодня не ограничивается перечисленными методами и подходами. Ее современные направления касаются дальнейшего повышения эффективности, перехода всей службы на более ранние стадии эмбрионального развития. Они включают: доимплантационную диагностику, скрининг хромосомной патологии в I триместре беременности, молекулярную диагностику хромосомных болезней, анализ эмбриональных клеток и ДНК в крови матери, профилактику путем генетического тестирования наследственной предрасположенности к патологии у плода и к осложнениям беременности у женщины. Кратко рассмотрим эти направления.

Доимплантационная ПД (ДПД) возможна только в условиях работы центров экстракорпорального оплодотворения (ЭКО).

Объектом исследования могут быть полярные тельца и отдельные бластомеры дробящейся яйцеклетки. В настоящее время список наследственных болезней в ДПД насчитывает более 30 нозологий и включает все наиболее частые моногенные и хромосомные болезни [7]. К 2001 г. в мире было проведено около 2500 доимплантационных диагностик. После отсева больных эмбрионов и трансплантации в матку реципиентов оставшихся зародышей в 500 случаях родились здоровые дети. В России доимплантационная диагностика делает первые шаги и проводится лишь в нескольких центрах вспомогательных репродуктивных технологий Москвы и Санкт-Петербурга. Причем и в этих центрах она пока ограничена диагностикой пола плода (планирование семьи и X-сцепленные заболевания), а также исключением хромосомных болезней.

Сложность получения материала, необходимость в импортном оборудовании и реактивах, недостаток высококвалифицированных специалистов, хорошо поставленной службы ЭКО, низкая производительность в сочетании с высокой себестоимостью существенно сдерживают развитие ДПД. Не трудно предположить, что неопределенно долго не только в России, но и в мире ДПД сохранится как разовая, дорогостоящая процедура.

Значительно более перспективным для профилактики наследственных болезней представляется проведение массовой ПД после имплантации, точнее на 10–12 неделе беременности. Исследования ведущих центров ПД Великобритании позволили разработать такую эффективную схему диагностики хромосомных болезней в I триместре беременности [8]. Она включает комплексный анализ новых информативных УЗ маркеров (толщина ворот-

никового пространства более 2,5 мм и отсутствие назальных косточек) и анализ эмбриональных маркерных сывороточных белков беременной (β -субъединица ХГЧ, белка, ассоциированного с беременностью РАРР-А и ингибина). Выявляемость хромосомной патологии при этом достигает 94%. В настоящее время в лаборатории отрабатывается метод комплексной биохимической УЗ-диагностики в I триместре беременности.

Существенной новацией на пути массовой профилактики хромосомных болезней явилась разработка ПД с помощью ДНК-методов частых хромосомных aberrаций (трисомия 21 (болезнь Дауна), трисомия 13 (болезнь Патау), трисомия 18 (болезнь Эдвардса), моносомия X-хромосомы (болезнь Шерешевского–Тернера)). На их долю приходится почти 99% хромосомных болезней. Метод получил название флуоресцентной количественной ПЦР (Quantitative Fluorescent PCR — QF-PCR) [4]. Быстрота анализа (в среднем 24–27 часов), высокая эффективность (97,8%), отсутствие ложноположительных или ложноотрицательных результатов, огромная производительность (одновременное сканирование более 300 образцов) открывает большие перспективы перед этим методом. Важно, что тест отнюдь не подменяет рутинное цитогенетическое кариотипирование, но позволяет оперативно выявить плоды с хромосомной патологией. Поэтому его следует рассматривать как важное подспорье для кариотипирования, как новый эффективный скринирующий тест, который может быть с успехом применен для анализа образцов амниотической жидкости или хориона/плаценты у женщин групп высокого риска, сформированной после биохимического и ультразвукового скринингов.

В последние годы неоднократно делались попытки разработать методы ПД с использованием клеток плода, выделенных из крови матери. Интересным и многообещающим кажется предложенный недавно метод анализа внеклеточной ДНК плода в крови матери [9]. Однако, как признают многие специалисты, такая диагностика ненадежна и чревата серьезными ошибками. Поэтому на современном этапе эти методы могут быть использованы не столько для диагностики, сколько в целях формирования групп высокого риска по рождению ребенка с наследственными болезнями. К сожалению, высокая себестоимость является серьезным препятствием к их широкому практическому использованию.

Решающую роль в профилактике врожденных пороков, наследственных болезней и патологии беременности может сыграть генетическое предиктивное тестирование скрытого гетерозиготного носительства частых генных болезней и наследственной предрасположен-

ности к различным патологическим состояниям, осложняющим течение беременности. В этой связи нами была разработана и уже внедряется в практику Генетическая Карта Репродуктивного Здоровья (ГКРЗ) [1–2]. Один из возможных вариантов такой карты приведен на рисунке. Тестирование касается самой женщины и ее супруга. Составление ГКРЗ начинается с медико-генетического консультирования, при котором помимо генеалогического анализа, обсуждается прекоцепционная профилактика ВПР и наследственных болезней, проводится кариотипирование обоих родителей в целях идентификации сбалансированных хромосомных перестроек, которые могут быть причиной хромосомных болезней у потомства. Оба супруга тестируются в отношении возможного скрытого носительства наиболее частых мутаций, таких болезней, как муковисцидоз, аденогенитальный синдром, спинальная амиотрофия Верднига–Гоффмана, гемофилия А и В, феникетонурия и др. Важный раздел ГКРЗ касается тестирования полиморфных вариантов генов, ассоциированных с осложнениями, возникающими при беременности, например, привычное невынашивание, диабет, гестозы. Анализируется полиморфизм генов, ассоциированных с ДЗНТ, с нерасхождением хромосом в мейозе, определяющих чувствительность женщины к цитомегаловирусу, предрасположенность женщины к тромбофилии и варикозной болезни. Широкое внедрение ГКРЗ в медицинскую практику, дополнен-

ное рекомендациями врачей, может иметь решающее значение в профилактике различных осложнений беременности, в выработке оптимального алгоритма ПД.

Пренатальная диагностика как наука

Рассматривая ПД в плане эмбриологии (биологии развития) человека необходимо с сожалением констатировать, что до настоящего времени фундаментальные аспекты ПД практически целиком выпадали из поля зрения не только врачей и специалистов ПД, но и ученых в области эмбриологии и генетики развития.

Уместно напомнить, что на современном этапе развития ПД доступным для лабораторных исследований является материал зародыша человека практически на любой стадии развития. Это — отдельные бластомеры и целые доимплантационные зародыши, неиспользованные для трансплантации, ворсины хориона (плаценты), клетки амниотической жидкости и пуповинной крови плода. Кроме того, в случае неблагоприятного диагноза сам плод может быть подвергнут дополнительному изучению еще до прерывания беременности или сразу после искусственного аборта. Таким образом, ПД открывает недоступные ранее возможности для всестороннего изучения эмбриогенеза человека, контролирующих механизмов его раннего развития.

В настоящее время уже формируются и быстро набирают силу исследования по сле-

Год рождения:
Национальность:

Кариотип

Диагностика гетерозиготного носительства:

Муковисцидоз
Миодистрофия Дюшенна
Гемофилия А
Фенилкетонурия
Аденогенитальный синдром
Спинальная мышечная атрофия

Медико-генетическое консультирование супружеской пары

Сведения о супруге:

1. Кариотип
2. Тесты на гетерозиготное носительство мутаций наиболее частых моногенных болезней

Консультации генетика и акушера;
информация для врача и беременной;
выработка тактики ведения беременности;
практические рекомендации

Тестирование наследственной «предрасположенности»

Нерасхождение хромосом в мейозе: Bub-1; MTHFR; MTTR

Эндометриоз: GSTM1; NAT-2

Привычное невынашивание: GSTM1; GSTT1; GSTP1

Гестозы: GSTM1; GSTT1; GSTP1; GP-1; PON-1; PAI-1; ACE; MTHFR; eNOS

Варикозная болезнь: GP-IIIa; FV; MTHFR; APC

Прогноз фетоплацентарной недостаточности: MTHFR; MTTR

Дефекты нервной трубки: MTHFR; MTTR

Остеопороз: VDR 3; COL1A1; CALCR

Диабет I: HLA DR и DQ (DR3 и DR4); Mic-A; VDR-3

Чувствительность к цитомегаловирусной инфекции: Cmv1

Устойчивость к ВИЧ инфекции: 32delCCR5

Определение Rh-принадлежности плода

Рис. Вариант «генетической карты репродуктивного здоровья»

дующим основным научным направлениям ПД: цитогенетика эмбрионального развития человека; тестирование генов раннего эмбриогенеза; стволовые клетки в крови плода и эмбриональные стволовые клетки; клеточная и генная терапия плода.

Современная ПД открывает широкое возможности для пересмотра и уточнения данных о роли хромосомных aberrаций в патологии эмбрионального развития человека путем прижизненного исследования зародыша с хромосомными болезнями. Установление кариотипа плода до прерывания беременности позволяет не только провести дополнительное углубленное изучение плода с помощью современных высокоразрешающих методов УЗИ, но получить свежий абортивный материал, который может быть подвергнут тщательному комплексному анализу молекулярными, молекулярно-цитогенетическими, патоморфологическими и другими методами исследования.

Таким образом, ПД сделала возможной исследования по цитогенетике эмбрионального развития человека на качественно новом уровне, создала условия для пересмотра существующих данных о роли индивидуальных хромосом в патологии раннего развития человека.

В последнее время появились новые методы для выявления функционально активных районов хромосом непосредственно на цитологических препаратах [10]. Использование специальных методов (ник-трансляция, иммуноферментный анализ) позволяет эффективно изучать функциональную активность хромосом на разных стадиях эмбриогенеза. Используя такой подход, можно дискриминировать функционально активные районы хромосом, сравнивать по функциональной активности гомологичные хромосомы в разных тканях и на разных стадиях эмбриогенеза человека.

Следствием расшифровки генома человека явилась идентификация многих тысяч новых генов, из которых особый интерес представляют гены-регуляторы, функция которых заключается в последовательной активации многих других генов, определяющих процессы дифференцировки и раннего органогенеза. Не исключено, что мутации таких генов лежат в основе 75% всех аномалий развития человека, этиология которых до сих пор оставалась невыясненной. Поиск и тестирование мутаций в таких генах может существенно улучшить диагностику ВПР на генном уровне и откроет новые возможности для их активной профилактики.

По мере выяснения контролирующих механизмов раннего эмбриогенеза человека все более реальной становится клеточная и генная терапия (ГТ) плода. В этом направлении уже достигнуты определенные успехи. В частности, путем внутриутробного переливания крови пло-

ду удается спасти новорожденного от гемолитической болезни, развивающейся вследствие Rh-конфликта между матерью и плодом. Не менее удивительным представляется лечение бесплодия путем инъекции в неполноценные яйцеклетки, микрообъемов ооциты с находящимися в них митохондриями из ооцитов заведомо здоровой плодовой женщины.

На уровне экспериментов пока остается коррекция многих наследственных дефектов обмена печени, кроветворения и системы свертывания крови путем введения через пуповинную вену взвеси клеток печени от здорового плода. Реально предполагать, что создание таких искусственных химер может предотвратить развитие основного заболевания.

Стволовые клетки пуповинной крови представляют собой большой научный и практический интерес и уже находят широкое применение при лечении детей больных острыми лейкозами и другими тяжелыми заболеваниями крови.

Еще более заманчивые перспективы сулят эмбриональные стволовые клетки из доимплантационных зародышей человека. Имея неограниченные потенции дифференцировки, такие клетки могут быть использованы для получения любых тканей, необходимых для заместительной терапии [11].

Не менее перспективной представляется и генная терапия плода. Считается, что генетическую коррекцию наследственных дефектов следует начинать еще внутриутробно, то есть задолго до первых клинических проявлений заболевания. Наши эксперименты свидетельствуют о том, что генетические конструкции, введенные в кровь, либо непосредственно в амниотическую полость беременной мыши, быстро достигают тканей плода и там экспрессируются.

Разработка всех этих направлений уже активно проводится во многих зарубежных научных центрах и лабораториях. Некоторые из них начаты и в лаборатории пренатальной диагностики НИИ АГ им. Д.О. Отта РАМН.

Подводя итоги, следует отметить, что ПД, как сравнительно новое направление медицинской генетики, переживает период бурного расцвета. Методические проблемы ПД, связанные с отбором женщин групп высокого риска врожденной и наследственной патологии, комплексным обследованием плода с использованием неинвазивных (УЗИ) и инвазивных (цитогенетических, молекулярных, биохимических) методов исследования уже решены. Дальнейшее повышение эффективности ПД, ее научная и практическая значимость целиком зависит от уровня организации этой службы на местах и ее финансирования. Важную роль в развитии современной ПД в России сыграла лаборатория ПД НИИ АГ им. Д.О. Отта РАМН.

Литература

1. Баранов В.С. // Вестн. РАМН.— 2000.— № 10.— С. 27–37.
2. Баранов В.С., Айламазян Э.К. // Мед. Акад. Журнал.— 2001.— Т. 1, № 3.— С. 33–44.
3. Баранов В.С. // Вестн. РАМН.— 2003.— № 10.— С. 8–13.
4. Баранов В.С., Кузнецова Т.В., Вахирловский В.Г. и др. Пренатальная диагностика в акушерстве. Современное состояние, методы, перспективы // Методическое пособие — СПб.: Издательство «Н-Л», 2002 — 63 с.
5. Баранов В.С., Кузнецова Т.В., Иващенко Т.Э., Кашеева Т.К. Основы пренатальной диагностики.— М., 2002.— С. 122–152.
6. Медведев М.Е., Юдина Е.В. Основы пренатальной диагностики // 2002 — С. 41–88.
7. Verlinsky Y., Kuliev A. An atlas of preimplantation genetic diagnosis // The Parthenon Publ. Group.— 2000.— 174 p.
8. Cuckle H. // Lancet — 2001.— Vol. 358.— P. 1658–1659.
9. Bianchi D.W., Simpson J.L., Jackson L.G. et al. // Prenat. Diagn.— 2002.— Vol. 22.— P. 609–615.
10. Пендина А.А., Кузнецова Т.В., Логинова Ю.А., Баранов В.С. // Цитология.— 2001.— Т. 43, № 8.— С. 772–776.
11. Крылова Т.А., Зенин В.В., Мусорина Н.С. и др. // Цитология.— 2003.— Т.45.— С. 1172–1178.

CERTAIN HISTORICAL, PRACTICAL AND SCIENTIFIC ASPECTS OF PRENATAL DIAGNOSTICS IN ST. PETERSBURG

Baranov V.S.

О.В. Павлов, С.А. Сельков

Лаборатория иммунологии
с группой диагностики СПИД
и фармакологической группой,
Научно-исследовательский институт
акушерства и гинекологии
им. Д.О. Отта РАМН, Санкт-Петербург

ИММУНОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИИ: СТАРЫЕ ДОГМЫ И НОВЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ

■ В статье представлен обзор современных представлений о роли компонентов иммунной системы в регуляции гестационных процессов. Приводятся доказательства участия иммунокомпетентных клеток и цитокинов в патогенезе гестоза и невынашивания беременности. Предпринята попытка продемонстрировать эволюцию взглядов и концепций в данной области исследований за последние 10–15 лет.

■ **Ключевые слова:** беременность, роды, невынашивание, гестоз, фетоплацентарный комплекс, цитокины, иммунокомпетентные клетки

Необходимость изучения самых тонких механизмов, лежащих в основе гестационных процессов сегодня является очевидной, поскольку частота прерывания беременности на разных сроках, снизившись до определенного уровня, длительное время остается постоянной величиной. Это связано, в первую очередь, с недостаточностью наших знаний процессах, обеспечивающих физиологическое развитие беременности, а также об их нарушениях, приводящих к тем или иным акушерским патологиям. Выяснение тонких механизмов, регулирующих эти процессы на тканевом и клеточном уровнях, имеет не только теоретическое значение, но и несомненную практическую значимость для предупреждения и лечения патологий беременности.

Фетоплацентарный комплекс является уникальным образованием, в котором становятся возможны контакты между двумя генетически чужеродными организмами. Для объяснения парадоксального с точки зрения трансплантационной иммунологии факта «мирного сосуществования» на протяжении многих месяцев материнского организма и семиаллогенного плода было выдвинуто несколько теоретически обоснованных гипотез, но ни одна из них не может претендовать на исчерпывающее объяснение феномена беременности.

Одной из центральных проблем иммунологии репродукции является исследование иммунных процессов, обеспечивающих нормальное течение беременности и родовой деятельности, а также выяснение патогенетических механизмов, приводящих к отклонениям от физиологического хода гестации.

Взаимодействие между организмами матери и плода сводятся, в конечном счете, к взаимодействию их клеток. Это взаимодействие может осуществляться как при непосредственном контакте клеток, так и с помощью выделяемых ими различных растворимых молекул, важное место среди которых занимают цитокины.

Цитокины и беременность

Цитокины были открыты как факторы, выделяемые иммунокомпетентными клетками и модулирующие их функции. И хотя давно установлено, что сфера действия этих молекул не ограничивается рамками иммунной системы, они являются неотъемлемой частью многих иммунных реакций и в таком контексте правомерно могут рассматриваться как компонент иммунной системы.

Наблюдаемая в последнее десятилетие волна интереса к цитокинам не обошла стороной и проблемы репродуктологии. Появилось немало интересных работ, убедительно демонстрирующих важную роль цитокинов в регуляции гестационных процессов. При этом в научной литературе можно проследить две линии исследований, два подхода.

Существование этих двух подходов обусловлено объективными причинами: существованием двух взаимосвязанных уровней

цитокиновой регуляции гестации — системного и локального.

В конце XX века Wegmann и соавторы предложили гипотезу, которая объясняет исход беременности иммунными реакциями, происходящими в организме матери [47]. Эта гипотеза основывается на наличии двух типов иммунного ответа: Th1 и Th2, обусловленных разными подклассами Т-хелперов — 1-го и 2-го типов соответственно. Th1-тип ответа характеризуется продукцией интерферона- γ (IFN γ), фактора некроза опухоли α (TNF α), интерлейкинов (IL) -2 и -12 и преимущественно клеточными реакциями иммунитета, тогда как Th2-клетки продуцируют IL-4, IL-5, IL-6, IL-9 и IL-10 и индуцируют гуморальный иммунный ответ. Th1- и Th2-типы ответа вызываются различными группами инфекционных агентов и взаимно ингибируют друг друга. Экспериментальный материал, полученный, главным образом, в опытах с животными, позволил предположить, что тип иммунного ответа может детерминировать исход беременности. Предполагается, что при нормальном течении беременности доминирует Th2-тип иммунного ответа, тогда как переход от преимущественно гуморального (Th2) к преимущественно клеточному иммунитету (Th1) является пагубным для беременности и ведет к ее преждевременному прерыванию. Рядом авторов были получены результаты, свидетельствующие в пользу данной гипотезы. Так, было показано, что у женщин с рекуррентными спонтанными абортами лимфоциты периферической крови продуцировали преимущественно Th1-цитокины [20, 26].

Одним из наиболее вероятных экзогенных факторов, обуславливающих такой сдвиг, могут служить инфекционные агенты. Было показано, что внутриклеточные паразиты *Leishmania major*, *Plasmodium falciparum* и *Toxoplasma gondii*, провоцирующие сдвиг в сторону Th1-типа иммунного ответа, вызывают преждевременную потерю беременности. С другой стороны, сдвиг в сторону Th2-типа иммунного ответа при нормальной беременности делает беременных более уязвимыми для этих инфекций.

Предполагается, что характерные для Th1-ответа цитокины реализуют свой патологический эффект либо непосредственно повреждая плаценту, либо активируя цитотоксические клетки.

Другая акушерская патология — гестоз — по данным ряда авторов также характеризуется преобладанием продукции Th1-цитокинов мононуклеарами периферической крови матери [32].

При гестозе было отмечено возрастание уровня TNF α и IL-6 в плазме крови [11] и увеличение продукции IL-6 моноцитами [44]. Авторы предполагают, что эти цитокины могут

вызывать эндотелиальную дисфункцию и вызывают возникновение гестоза с нарушениями неспецифического звена иммунной системы.

Следует, однако, отметить, что наряду с экспериментальными результатами, подтверждающими гипотезу о том, что беременность является «Th2-феноменом», существуют и факты, не укладывающиеся в данную схему. Fallon и соавторы показали, что мыши, лишенные генов цитокинов, характерных для Th2-ответа (IL-4, IL-5, IL-9, IL-13), обладали нормальными репродуктивными функциями [13]. Введение беременным мышам экзогенных IL-4 (Th2) или IL-12 (Th1) приводило к одинаковым результатам: резорбции плода и развития признаков преэклампсии [16]. Sacks и соавторы продемонстрировали отсутствие сдвига в сторону Th2 ответа у женщин с нормально протекающей беременностью по сравнению с небеременными женщинами [39]. Авторы объясняют результаты применением метода проточной цитометрии для определения внутриклеточной продукции цитокинов, что является более корректным подходом по сравнению с применявшимися другими исследователями методами детекции цитокинов во внесклеточной среде. На основании полученных результатов авторы делают вывод о том, что моноциты крови беременных «примированы» в отношении продукции Th1 цитокина IL-12.

Кроме того, высказываются сомнения в правомерности деления Т-хелперов на подтипы, поскольку клоны и отдельные Т-клетки демонстрируют широкое разнообразие своих «цитокиновых профилей», вместе составляя непрерывный спектр, в котором Th1 и Th2 являются только двумя из возможных крайних фенотипов.

Таким образом, результаты последних лет если не опровергают полностью «Th1/Th2-парадигму» беременности, то предостерегают от механического применения и распространения ее на все аспекты иммунных процессов во время беременности. При этом высказываются мнения, что роль главного регуляторного звена выполняют клетки, осуществляющие реакции врожденного иммунитета [10].

Наряду с изучением закономерностей системных регуляторных процессов в организме матери все больший интерес привлекают локальные механизмы, которые реализуются на уровне тканей и клеток фетоплацентарного комплекса. По мнению многих исследователей, занимающихся данной проблемой, именно эти процессы оказывают наибольшее влияние на протекание и исход беременности и именно здесь происходят основные события, как обеспечивающие сохранение беременности, так и приводящие к ее патологиям.

Основанием для таких утверждений служат преимущественно короткодистантный (ауто- и паракринный) характер действия цитокинов, обнаружение широкого спектра цитокинов во внутриматочном компартменте, а также наличие в тканях фетоплацентарной области клеток, способных продуцировать эти цитокины.

Данные экспериментов все больше убеждают нас в том, что в пределах фетоплацентарного комплекса существует тонко сбалансированная система контроля репродуктивных процессов, которая функционирует на протяжении всей беременности. Эта система очень сложна: ее звенья переплетаются, дублируют, а подчас и взаимоисключают друг друга. Результатом же ее деятельности является нормально протекающая беременность. К сожалению, наши знания не дают сегодня возможности представить этот механизм во всей его полноте и сложности. Существенным шагом в этом направлении является сформировавшееся в последнее десятилетие представление о цитокиновой сети плаценты — сети, элементы которой участвуют как в регуляции нормального развития плода, так и в реализации механизмов преждевременного прерывания беременности. В плаценте обнаружены все известные цитокины, а их на сегодняшний день насчитывается уже несколько десятков.

Результаты исследований указывают на то, что цитокины могут играть центральную регуляторную роль во многих процессах, происходящих в пределах фетоплацентарного комплекса.

Началом исследований внутриматочных цитокинов можно считать серию работ R. Romero и соавторов, изучавших изменение уровня провоспалительных цитокинов при преждевременных родах инфекционного генеза.

По мере накопления экспериментальных данных менялись представления об участии цитокинов в родовом акте. Если вначале повышенная продукция цитокинов в матке рассматривалась исключительно как признак преждевременных родов, спровоцированных инфекцией [37, 38], то дальнейшие исследования *in vivo* и *in vitro* продемонстрировали связь между наступлением родов (как срочных, так и преждевременных) и усилением продукции некоторых цитокинов тканями фетоплацентарного комплекса [24, 41].

В настоящее время складывается убеждение, что этот феномен является общим для спонтанной родовой деятельности независимо от вызывающих ее причин и срока гестации. В последние годы получен ряд доказательств этого положения, что дает основания для выдвижения гипотезы о сходстве механизмов преждевременного и срочного родоразрешения.

Накоплено значительное количество данных, свидетельствующих об увеличении содер-

жания TNF α в амниотической жидкости при преждевременных родах [22] и в цервикагинальных секретах при срочных родах [42]. В околоплодных водах при преждевременных и срочных родах возрастала активность IL-1, IL-6 и IL-8 [21, 23, 24].

Интересно, что активность IL-1 в III триместре беременности связана, главным образом, с IL-1 α , тогда как наблюдаемое повышение уровня IL-1 в связи с родами происходит за счет β -формы. Увеличение концентрации IL-1, IL-6 и IL-8 наблюдалось в цервикагинальных секретах у женщин со спонтанной родовой деятельностью, развившейся как в срок, так и преждевременно [41, 42]. Постепенное нарастание содержания TNF α , IL-1 β , IL-6 и IL-8 в нижнем сегменте матки по мере приближения момента срочных родов также свидетельствует о возможной роли этих цитокинов в процессе родов.

В экспериментах *in vitro* была продемонстрирована способность гестационных тканей вырабатывать те цитокины, изменение концентрации которых коррелирует с родовой деятельностью. Показано, что IL-1 α и IL-6 выделяются эксплантатами плаценты и плодовых оболочек в культуре, и повышение уровня их продукции связано с началом родов [23, 24]. Эти же ткани являются источниками IL-8 [25]. Эксплантаты плаценты при культивировании продуцировали IL-1, преимущественно IL-1 β , причем уровень продукции IL-1 в образцах, полученных в результате спонтанных родов, был выше, чем в полученных до развития спонтанной родовой деятельности. Сообщалось также о продукции TNF α *in vitro* хориодецидуальными и плацентарными эксплантатами [22].

Убедительным доказательством способности гестационных тканей синтезировать определенные цитокины служат эксперименты с использованием метода полимеразной цепной реакции (PCR). Результаты этих опытов свидетельствуют не только о наличии мРНК для TNF α , IL-1 β , IL-6 и IL-8, но и об увеличении их количества с началом родов.

Таким образом, продукция молекул, участвующих в инициации и/или регуляции родовой деятельности, может происходить исключительно в пределах фетоплацентарного комплекса.

Следует отметить, что окончательно не выяснено, является ли повышение уровня некоторых провоспалительных цитокинов в матке причиной возникновения сокращений миометрия или следствием этого процесса. Однако большинство авторов все же склоняется к тому, что цитокины фетоплацентарного комплекса могут запускать последовательные реакции, приводящие к сокращению матки. В пользу этого предположения говорит тот факт, что в родах возрастает уровень цитоки-

нов, способных регулировать продукцию простагландинов PGE₂ и PGF₂ α , играющих ключевую роль в стимуляции сократительной активности миометрия.

Популярность гипотезы об определяющей роли типа иммунного ответа в исходе беременности нашла свое отражение в исследованиях регуляторных механизмов фетоплацентарного комплекса. По сообщениям ряда авторов им удалось подтвердить предположение о том, что нормальное развитие беременности связано с продукцией Th2-цитокинов, тогда как при нарушении и патологиях беременности клетки фетоплацентарного комплекса продуцировали преимущественно цитокины, характерные для Th1-ответа [4, 31].

Вместе с тем появляется все больше публикаций, авторы которых не обнаружили столь однозначной зависимости и высказывают сомнения в применимости данной гипотезы к объяснению гестационных процессов у человека [9, 12].

Очевидно, что «Th1/Th2-парадигма беременности» будучи на определенном этапе весьма плодотворной, в свете накопленных и вновь открывающихся фактов представляется чрезвычайно упрощенной схемой, которая не может вместить всего многообразия и сложности открывающейся перед нами картины регуляторных взаимоотношений клеток и тканей в беременной матке. Так, ряд недавно открытых цитокинов, не подпадает под классическое деление на Th1- и Th2-типы [9]. Кроме того, при обсуждении цитокиновой регуляции беременности следует строго привязывать наблюдаемый феномен к конкретному гестационному этапу, поскольку, судя по всему, имеет место стадийная специфичность продукции цитокинов во время беременности. Так, известно, что имплантация сопровождается воспалительными реакциями, и для ее успешного осуществления необходимы цитокины, которые в рамках Th1/Th2-гипотезы рассматриваются как однозначно abortогенные. Следует также отметить важную роль цитокинов, в том числе характеризующихся как провоспалительные (IL1, IFN γ и TNF α) в эмбриогенезе, особенно на его ранних этапах [2]. Кроме того, эффект того или иного цитокина зависит от его концентрации, времени действия и наличия специфических рецепторов на клетке-мишени. По-видимому, более корректным подходом было бы рассмотрение эффекта каждого цитокина в отдельности; при этом в каждом случае необходимо оговаривать условия его действия: место и время действия, дозу, срок гестации и т. д. Без учета этих условий результаты экспериментов могут быть прямо противоположными.

Дисбаланс сложной цитокиновой сети фетоплацентарного комплекса, вызванный раз-

личными причинами, может являться причиной таких нарушений беременности, как невынашивание и преэклампсия. Спонтанные аборт и преждевременные роды связываются, в первую очередь, с такими цитокинами, как IFN γ , TNF α , IL-1, IL-6 [2, 42].

В модельных опытах *in vitro* было показано, что компонент клеточной стенки — бактерий липополисахарид (LPS) — стимулирует продукцию TNF α , IL-1 β , IL-10 и простагландина E₂ (PGE₂) хориодецидуальной тканью [40]. При этом TNF α обладал стимулирующей активностью в отношении остальных цитокинов и PGE₂, а IL-1 β стимулировал только продукцию PGE₂. IL-10, напротив, действовал как ингибитор TNF α и PGE₂. Можно предположить, что *in vivo* инфекционный агент (или фактор иной природы) стимулирует секрецию провоспалительных цитокинов. Это приводит к увеличению продукции простагландинов и стимуляции сократительной активности миометрия. Согласно этим представлениям, целью терапевтического лечения в этом случае должно быть подавление продукции TNF α , а средством (негативным регулятором) может выступать IL-10.

Сходная картина наблюдается и при преэклампсии: ряд авторов отмечали увеличение продукции TNF α , IL-1 β , IL-10, TGF β [3, 36], снижение уровня секреции IL-6 [18] и очень высокий уровень IFN γ [49] в ткани плаценты.

Другая группа исследователей, изучая секрецию цитокинов изолированными клетками трофобласта, напротив, не обнаружила изменения в продукции TNF α , IL-1 β , IL-6 при преэклампсии в сравнении с нормальной беременностью. Более того, у больных наблюдалось снижение секреции IL-10 [33]. На основании полученных результатов авторы делают вывод о критической роли дефицита противовоспалительных цитокинов в развитии патологии, не учитывая, однако, что источниками IL-10, также как и провоспалительных цитокинов, могут являться другие клетки плаценты, например, плацентарные макрофаги.

Фактором, вызывающим нарушение цитокинового баланса в тканях фетоплацентарного комплекса при развитии преэклампсии, может являться ишемия плаценты. Это предположение подтверждается опытами *in vitro*: экспланты ворсин плаценты, культивируемые при пониженном содержании кислорода, секретируют повышенные количества TNF α , IL-1 α , IL-1 β и IL-6 [5, 27].

Иммунокомпетентные клетки фетоплацентарного комплекса

Клетки трофобласта, являясь основными структурными и функциональными элементами

ми ворсин плаценты, естественно, представляются собой главный объект многих исследований. Достаточно хорошо изучены их морфологические и функциональные особенности, в том числе их существенный вклад в продукцию цитокинов и других биологически активных соединений в маточно-плацентарном компартменте. Ряд свойств и функций, в частности, способность продуцировать широкий спектр цитокинов и ростовых факторов, экспрессия специфических поверхностных и внутриклеточных маркеров, способность к фагоцитозу делают их сходными с клетками иммунной системы и позволяют исследователям рассматривать их как одно из звеньев врожденного иммунитета, тесно связанное и взаимодействующее с другими иммунокомпетентными клетками [14, 15].

Однако эта тема по своему объему требует отдельного рассмотрения и выходит за рамки данной публикации, поэтому мы ограничимся кратким обзором тех клеток, которые традиционно относят к иммунной системе.

На сегодняшний день принято выделять три основных типа иммунокомпетентных клеток фетоплацентарного комплекса, присутствующих в плаценте на протяжении всей беременности или какого-то из ее этапов.

Наиболее изученной является популяция клеток, фигурирующих в разных источниках под разными названиями: большие гранулярные лимфоциты (LGL), эндометриальные гранулярные лимфоциты (EGL) или неклассические естественные киллеры (NK). К NK-клеткам их относят, так как они несут специфический маркер CD56, однако, в отличие от классических NK-клеток, в данных клетках отсутствует другой характерный маркер — CD16. Поэтому, чтобы избежать двусмысленности, многие авторы предпочитают обозначать эти клетки по их фенотипу — как CD56⁺CD16⁻. В периферической крови клетки с таким фенотипом составляют менее 1%, тогда как в децидуальной ткани их доля в общем числе лейкоцитарных клеток доходит до 70%. [6]. Отсутствие на поверхности клеток молекул CD16, которые представляют собой рецепторы к Fc-фрагменту иммуноглобулина G, очевидно делают их неспособными к реакциям антитело-зависимой клеточной цитотоксичности.

Эти клетки обладают слабой цитолитической активностью в отношении клеток-мишеней естественных киллеров K562, но приобретают это свойство после стимуляции IL-2. Способность продуцировать целый ряд цитокинов (TNF α , IFN γ , LIF, G-CSF, GM-CSF, M-CSF) позволяет предположить, что эти клетки могут играть регуляторную роль. Следует отметить, что их количество возрастает с началом беременности, достигая максимума к

концу I триместра, а затем начинает снижаться [45]. Этим клеткам приписываются функции контроля за инвазией трофобласта и ростом плаценты [6]. Возможно, именно децидуальные NK-клетки играют важную роль в патогенезе гестоза, поскольку они участвуют в процессах трансформации спиральных артерий матки трофобластом. Увеличение количества NK-клеток при преэклампсии было обнаружено в децидуальной ткани поздних гестационных сроков, что также может свидетельствовать о роли этих клеток в развитии патологии. Однако эти клетки имели фенотип классических NK, циркулирующих в периферической крови — CD16⁺CD56⁺, а не децидуальных — CD16⁻CD56⁺ [49].

Кроме того, ряд экспериментальных данных свидетельствует о роли NK-клеток в спонтанном преждевременном прерывании беременности. Так, показано, что децидуальные клетки с характеристиками NK обладают цитотоксичностью в отношении плода и клеток трофобласта [2]. Отмечается также увеличение активности NK-клеток периферической крови при спонтанном аборте. У пациенток с высокой активностью NK-клеток частота спонтанных абортов более чем в 3 раза выше, чем у женщин с нормальным уровнем их активности [2]. Хотя NK-клетки рассматриваются в качестве наиболее вероятного эффекторного звена при отторжении плода, их наличие, очевидно, является необходимым и для успешного сохранения беременности [10].

Популяция Т-клеток является самой малочисленной среди иммунокомпетентных клеток фетоплацентарного комплекса — до 20% и их количество остается примерно постоянным на протяжении беременности. В отличие от лимфоцитов периферической крови, где преобладающей является субпопуляция CD4⁺ (Т-хелперы), в ткани эндометрия и децидуа более двух третей составляют CD8⁺ (цитотоксические Т-лимфоциты) [6, 45]. Менее ясная ситуация с формами Т-клеточного рецептора. Одни исследователи не обнаружили ни $\alpha\beta$ -, ни $\gamma\delta$ -рецепторов в Т-клетках децидуальной ткани, другие обнаружили преобладание $\gamma\delta$ -формы [6], однако согласно современным представлениям, большая часть Т-клеток как и в периферической крови, несет $\alpha\beta$ -рецептор [45].

После возникновения «Th1/Th2-парадигмы беременности» появилось множество публикаций, объясняющих феномены, наблюдаемые в беременной матке как в норме, так и при различных патологиях в соответствии с этой гипотезой. При этом часто подразумевалось, что тот или иной тип ответа обеспечивают Т-лимфоциты, и не оговаривалось, имеются ли в виду Т-клетки периферической крови или локальная популяция в децидуа. Однако, принимая во

внимание малочисленность популяции Т-клеток и преобладание CD^{+} -клеток над CD^{+} Т-хелперами, а также тот факт, что и другие более многочисленные популяции клеток плаценты способны продуцировать широкий спектр цитокинов, характерных как для Th2, так и для Th1-типов ответа, многие исследователи высказывают сомнения относительно определяющей роли Т-клеток плаценты в регуляции беременности по данной схеме, оставляя за этими клетками возможную роль в процессе имплантации [45]. Существует и точка зрения о том, что Т-клетки играют более существенную роль в физиологических и патологических гестационных процессах на более поздних этапах. Так, сообщалось, что количество CD^{+} -клеток снижалось при преэклампсии [49]. Очевидно, что этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Наконец, третья группа — макрофаги. По нашему мнению, эти клетки заслуживают гораздо большего внимания, чем им уделялось до недавнего времени. Появившиеся в последние годы работы, посвященные этим клеткам, свидетельствуют о том, что макрофаги фетоплацентарного комплекса, вероятно, выполняют важные регуляторные функции в гестационных процессах и могут играть ключевую роль в генезе некоторых патологий беременности, в частности невынашивания и преэклампсии.

Следует отметить, что большие гранулярные лимфоциты и Т-клетки локализованы преимущественно в децидуальной, т. е. материнской части плаценты. В отличие от них макрофаги представлены как в децидуе, так и в плодовой части плаценты, в первую очередь, в строме ворсин хориона. Эта популяция не является однородной: макрофаги децидуальной части имеют материнское происхождение и составляют до 30% всех лейкоцитов децидуы, а макрофаги хориона, или так называемые клетки Кашенко—Гофбауэра являются клетками плода, и составляют до 40% всех нитрофобластных клеток ворсин.

Можно считать, что мононуклеарные фагоциты представляют самую многочисленную популяцию иммунокомпетентных клеток плаценты, а в ворсинах хориона они являются фактически единственными иммунокомпетентными клетками.

Хорошо известно, что мононуклеарные фагоциты являются одним из основных типов клеток иммунной системы, обеспечивающим многочисленные регуляторные и эффекторные функции. Плюрипотентность плацентарных макрофагов находит отражение в перечне приписываемых им функций. Это защита плода от инфекции, участие в приобретении пассивного иммунитета, участие в ремоделировании маточно-плацентарной ткани, избирательное связывание антиплодовых антител и комплексов

антиген-антитело, презентация антигена и иммуносупрессия [17].

Достаточно широк спектр продуцируемых этими клетками биологически активных молекул (цитокинов и ростовых факторов): $TNF\alpha$, $IFN\gamma$, IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, G-GSM, GM-CSF, M-CSF, VEGF. В этот список входят и те цитокины, внутриматочное содержание которых изменяется с началом спонтанной родовой деятельности — $TNF\alpha$, IL-1, IL-6, IL-8. Предполагается, что эти цитокины, продуцируемые макрофагами, стимулируют синтез простагландинов и других цитокинов близлежащими клетками и тем самым инициируют сократительную активность матки как при срочных родах, так и при преждевременном отторжении плода [29, 38].

Более того, показано, что макрофаги могут самостоятельно продуцировать мощные стимуляторы сокращения маточной мускулатуры — PGE_2 и $PGF_2\alpha$ [30, 48].

Макрофаги также способны к секреции трансформирующего ростового фактора β ($TGF\beta$), который играет важную роль в эмбриональном морфогенезе и влияет на функции клеток трофобласта и эндометрия, а также иммунокомпетентных клеток [46].

Также известно, что ряд продуцируемых макрофагами цитокинов (в частности, провоспалительные цитокины $TNF\alpha$, IL-1 и IL-6) обладают активностью в отношении эндотелиальных клеток сосудов. Так, эндогенный IL-1 β снижает продолжительность жизни клеток эндотелия, действуя внутриклеточно на уровне ядра. $TNF\alpha$ в небольших количествах и при кратковременном воздействии стимулирует образование сосудов. Однако длительное воздействие или повышение концентрации этого цитокина — а это повышение и наблюдается при преждевременных родах — вызывает торможение пролиферации и апоптоз клеток эндотелия, что в условиях *in vivo* может приводить к нарушениям микроциркуляции в ткани плаценты [45].

Существуют данные о том, что плацентарные макрофаги способны оказывать влияние на основной тип клеток ворсин хориона — нитрофобласты. По данным одних исследователей макрофаги стимулируют рост и дифференцировку этих клеток посредством паракринной регуляции [19]. Согласно другим данным, макрофаги подавляют дифференцировку клеток трофобласта [8]. Наблюдаемое противоречие результатов, возможно, объясняется различием в методических подходах и различием гестационного возраста исследуемого материала.

В экспериментах *in vitro* были получены данные, свидетельствующие об участии плацентарных макрофагов в процессе родов. Авторы продемонстрировали связанное с родовой деятельностью увеличение секреции $TNF\alpha$ макрофага-

ми, а также IL-1 β и IL-6 эндотелиальными клетками плаценты [43]. Было также обнаружено увеличение продукции TNF α и IL-1 плацентарными макрофагами при спонтанном преждевременном прерывании беременности [1].

Синтез и секреция цитокинов, как правило, являются следствием активации макрофагов. Наиболее очевидным стимулом, приводящим к активации плацентарных макрофагов в условиях *in vivo*, является инфекционный агент. Стимуляция патогенами или компонентом их структуры — липополисахаридом (LPS) — достаточно хорошо изучена в экспериментах с животными и на моделях *in vitro*. Так, считается доказанной связь между воздействием LPS и увеличением продукции провоспалительных цитокинов и простагландинов клетками фетоплацентарного комплекса [24, 27]. Постулируется, что макрофаги играют значительную роль в повышении уровня этих цитокинов, и прежде всего простагландинов, которые индуцируют сократительную активность миометрия, что приводит к преждевременным родам или внутриутробной гибели плода.

Роль стимула, активирующего макрофаги, может выполнять не только инфекционный агент. Те же реакции могут быть вызваны и эндогенными причинами. Такими факторами могут быть сигнальные молекулы (гормоны, цитокины и др.) или локальное изменение концентрации кислорода, то есть гипоксия, имеющее место, в частности, при гестозе. Локальная гипоксия оказывает существенное влияние на продукцию цитокинов в периферических мононуклеарных клетках, тканевых макрофагах и макрофагах фетоплацентарного комплекса [48].

Исследования последних лет дают ряд свидетельств участия макрофагов в патогенезе невынашивания и гестоза. В недавнем исследовании Matsubara и соавторы продемонстрировали активацию плацентарных макрофагов при спонтанном аборте инфекционного генеза [28].

Reister и соавторы обнаружили, что при преэклампсии нарушалась инфильтрация инвазивными трофобластами участков спиральных артерий, расположенных в миометрии. В сравнении с нормальной беременностью, в этих участках было выявлено повышенное содержание макрофагов [34]. Дальнейшие исследования привели авторов к выводу о том, что нарушение инвазивности клеток трофобласта может быть вызвано их апоптозом под влиянием выделяемых макрофагами TNF α и индоламин-2,3-диоксигеназы — фермента, который катаболизирует триптофан, тем самым лишая близлежащие клетки этой незаменимой аминокислоты [35].

Практически в то же время другая группа исследователей продемонстрировала, что в базальной пластине плацент при преэклампсии

макрофаги присутствуют в существенно меньшем количестве, чем в плацентах при нормальной беременности, тогда как в ворсинах хориона их присутствие не претерпевало заметных изменений [7]. Авторы объясняют этот феномен нарушениями механизма трансэндотелиальной миграции клеток при гестозе. Действительно ли имеет место столь существенное различие присутствия макрофагов в соседних участках фетоплацентарного комплекса, должны подтвердить дальнейшие исследования. Тем не менее уже сейчас можно сделать вывод о патогенетической роли макрофагов в развитии этого заболевания.

По нашему мнению, уникальность положения плацентарных макрофагов состоит в том, что, с одной стороны, они, как эффекторные клетки, вступают в непосредственный контакт с инфекционными агентами и иными продуктами, проникающими в организм хозяина (в данном случае в единую систему «мать—плацента—плод»), а с другой стороны, будучи активированы в результате этого контакта, способны продуцировать множество растворимых сигнальных молекул, влияющих на функции близлежащих клеток. Важным моментом в паракринной регуляции трофобластных или децидуальных клеток макрофагами является концентрация выделяемых ими цитокинов, в зависимости от которой один и тот же цитокин может вызывать в клетках-мишенях разные, часто даже противоположные эффекты. Уровень продукции цитокинов в зависимости от условий среды компартмента рассчитан на восприятие того или иного сигнала (ауто- или паракринного). Таким образом, именно макрофаг может выступать как звено сбора и переработки информации, поступающей от других клеток фетоплацентарной единицы. Известно, что сами макрофаги крайне чувствительны к действию цитокинов. По нашему мнению и по мнению других исследователей, в силу этого они обладают высоким потенциалом, чтобы служить критическими трансдукторами в цитокиновой сети маточно-плацентарных тканей и являться связующим звеном между локальным и системным уровнями регуляции, а значит и играть одну из центральных ролей как в регуляции физиологической беременности, так и в патогенезе различных ее нарушений.

Однако следует подчеркнуть, что данные рассуждения, которые можно найти в современной научной литературе, носят в значительной степени спекулятивный, гипотетический характер. Причиной этому является явный недостаток экспериментальных работ, связанных с изучением роли этих клеток и их продуктов в репродуктивных процессах. Очевидно, что дальнейший прогресс в этой области в большой мере зависит от степени интен-

сивности исследовательской работы и анализа полученных эмпирических данных.

Кратко резюмируя, следует сказать, что современную репродуктологию сегодня невозможно представить без ее иммунологической составляющей, которая представляет собой весьма внушительный набор экспериментального и теоретического материала и благодаря которой достигнут существенный прогресс в понимании многих закономерностей гестационных процессов и их патологий.

В данной статье мы рассмотрели лишь небольшую часть проблем иммунологии репродукции. Ее современное состояние можно охарактеризовать, во-первых, как этап накопления экспериментального материала. Наблюдаемая неоднозначность, а подчас и противоречивость результатов говорит как о сложности исследуемых процессов, так и о недостаточной их изученности.

Второй характерной чертой современного этапа является вероятность концептуальной эволюции (а может и революции). «Th1/Th2 парадигма беременности», пока еще сохраняя свои властвующие позиции, постепенно становится тесной для вновь открывающихся фактов и, возможно, в обозримом будущем подвергнется существенной ревизии. Постепенно формируется мнение о необходимости перехода от концепции «материнской толерантности» к концепции непрерывного «иммунологического диалога» в системе «мать—плод». При этом роль главного регуляторного звена переходит от лимфоцитов к клеткам, представляющим врожденное (неспецифическое) звено иммунитета.

Литература

1. Павлов О.В., Сельков С.А., Селютин С.А., Анищев В.В. Секретция фактора некроза опухоли- α и интерлейкина-1 плацентарными макрофагами *in vitro* при различных исходах беременности // Бюлл. экпер. биол. и мед. — 1999. — № 7. — С. 97–100.
2. Ширшев С.В. Механизмы иммунного контроля процессов репродукции. — Екатеринбург, 1999. — 383 с.
3. Benian A., Madaçlı R., Aksu F., Uzun H., Aydin S. Plasma and placental levels of interleukin-10, transforming growth factor-beta1, and epithelial-cadherin in preeclampsia // Obstet. Gynecol. — 2002. — Vol. 100. — P. 327–331.
4. Bennett W.A., Lagoo-Deenadayan S., Whitworth N.S., et al. First-trimester human chorionic villi express both immunoregulatory and inflammatory cytokines: a role for interleukin-10 in regulating the cytokine network of pregnancy // Am. J. Reprod. Immunol. — 1999. — Vol. 41. — P. 70–78.
5. Benyo D.F., Miles T.M., Conrad K.P. Hypoxia stimulates cytokine production by villous explants from the human placenta // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82. — P. 1582–1588.
6. Bulmer J.N. Immune cells in decidua // Immunology of Human Reproduction 251/ M. Kurpitz, N. Fernandez, eds. — BIOS Scientific Publishers, Oxford, 1995. — P. 313–334.
7. Burk M. R., Troeger C., Brinkhaus R., et al. Severely reduced presence of tissue macrophages in the basal plate of pre-eclamptic placentae // Placenta. — 2001. — Vol. 22. — P. 309–316.
8. Cervar M., Blaschitz A., Dohr G., Desoye G. Paracrine regulation of distinct trophoblast functions *in vitro* by placental macrophages // Cell. Tissue Res. — 1999. — Vol. 295. — P. 297–305.
9. Chaouat G., Zourbas S., Ostojic S., et al. A brief review of recent data on some cytokine expressions at the maternal-fetal interface which might challenge the classical Th1/Th2 dichotomy // J. Reprod. Immunol. — 2002. — Vol. 53. — P. 241–256.
10. Chaouat G. Innately moving away from the Th1/Th2 paradigm in pregnancy // Clin. Exp. Immunol. — 2003. — Vol. 131. — P. 393–395.
11. Conrad K.P., Miles T.M., Benyo D.F. Circulating levels of immunoreactive cytokines in women with preeclampsia // Am. J. Reprod. Immunol. — 1998. — Vol. 40. — P. 102–111.
12. Ekerfelt C., Lidstrom C., Matthiesen L., et al. Spontaneous secretion of interleukin-4, interleukin-10 and interferon-gamma by first trimester decidual mononuclear cells // Am. J. Reprod. Immunol. — 2002. — Vol. 47. — P. 159–166.
13. Fallon P.G., Jolin H.E., Smith P., et al. IL-4 induces characteristic Th2 responses even in the combined absence of IL-5, IL-9 and IL-13 // Immunity. — 2002. — Vol. 17. — P. 7–17.
14. Guilbert L., Robertson S.A., Wegmann T.G. The trophoblast as an integral component of a macrophage-cytokine network // Immunol. Cell. Biol. — 1993. — Vol. 71. — P. 49–57.
15. Guleria I., Pollard J.W. The trophoblast is a component of the innate immune system during pregnancy // Nat. Med. — 2000. — Vol. 6. — P. 589–593.
16. Hayakawa S., Fujikawa T., Fukuoka H., et al. Murine fetal resorption and experimental pre-eclampsia are induced by both excessive Th1 and Th2 activation // J. Reprod. Immunol. — 2000. — Vol. 47. — P. 121–138.
17. Hunt J.S. Cytokine networks in the uteroplacental unit: macrophages as pivotal regulatory cells // J. Reprod. Immunol. — 1989. — Vol. 16. — P. 1–17.
18. Kauma S.W., Wang Y., Walsh S.W. Preeclampsia is associated with decreased placental interleukin-6 production // J. Soc. Gynecol. Invest. — 1995. — Vol. 2. — P. 614–617.
19. Khan S., Katabuchi H., Araki M., et al. Villous macrophage-conditioned media enhance human trophoblast growth and differentiation *in vitro* // Biol. Reprod. — 2000. — Vol. 62. — P. 1075–1083.
20. Kwak-Kim J.Y., Chung-Bang H.S., Ng S.C., et al. Increased T helper 1 cytokine responses by circulating T cells are present in women with recurrent pregnancy losses and in infertile women with multiple implantation failures after IVF // Hum. Reprod. — 2003. — Vol. 18. — P. 767–773.
21. Laham N., Rice G.E., Bishop G.J., Ransome C., Brennecke S.P. Interleukin-8 concentrations in amniotic fluid and peripheral venous plasma during human pregnancy and parturition // Acta Endocrinol. — 1993. — Vol. 129. — P. 220–224.
22. Laham N., Brennecke S.P., Bendtzen K., Rice G.E. Tumour necrosis factor alpha during human pregnancy and labour: maternal plasma and amniotic fluid concentrations and release from intrauterine tissues // Eur. J. Endocrinol. — 1994. — Vol. 131. — P. 607–614.
23. Laham N., Brennecke S.P., Bendtzen K., Rice G.E. Differential release of interleukin-6 from human gestational tissues in association with labour and *in vitro* endotoxin treatment // J. Endocrinol. — 1996. — Vol. 149. — P. 431–439.
24. Laham N., Brennecke S.P., Bendtzen K., Rice G.E. Labour-associated increase in interleukin-1 alpha release *in vitro* by human gestational tissues // J. Endocrinol. — 1996. — Vol. 150. — P. 515–522.
25. Laham N., Brennecke S.P., Rice G.E. Interleukin-8 release from human gestational tissue explants: the effects of lipopolysaccharide and cytokines // Biol. Reprod. — 1997. — Vol. 57. — P. 616–620.

25. *Makhseed M., Raghupathy R., Azizieh F. et al.* Th1 and Th2 cytokine profiles in recurrent aborters with successful pregnancy and with subsequent abortions // *Hum. Reprod.*— 2001.— Vol. 16.— P. 2219–2226.
27. *Malek A., Sager R., Schneider H.* Effect of hypoxia, oxidative stress and lipopolysaccharides on the release of prostaglandins and cytokines from human term placental exolants // *Placenta*.— 2001.— Vol. 22.— P. 545–550.
28. *Matsubara S., Takayama T., Yamada T. et al.* Hofbauer cell activation and its increased glucose-6-phosphate dehydrogenase activity in second trimester-spontaneous abortion: an ultrastructural dual staining enzyme-cytochemical study // *Am. J. Reprod. Immunol.*— 2003.— Vol. 49.— P. 202–209.
29. *Mitchell M.D., Edwin S.S., Romero R.* Prostaglandin biosynthesis by human decidual cells: effects of inflammatory mediators // *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*.— 1990.— Vol. 41.— P. 35–38.
30. *Norwitz E.R., Starkey P.M., Lopez A. et al.* Identification by flow cytometry of the prostaglandin-producing cell populations of term human decidua // *J. Endocrinol.*— 1991.— Vol. 131.— P. 327–334.
31. *Piccinini M.P., Beloni L., Livi C. et al.* Defective production of both leukemia inhibitory factor and type 2 T-helper cytokines by decidual T cells in unexplained recurrent abortions // *Nat. Med.*— 1998.— Vol. 4.— P. 1020–1024.
32. *Rein D.T., Schondorf T., Gohring U.J. et al.* Cytokine expression in peripheral blood lymphocytes indicates a switch to T(helper) cells in patients with preeclampsia // *J. Reprod. Immunol.*— 2002.— N 54.— P. 133–142.
33. *Rein D.T., Breidenbach M., Honscheid B. et al.* Preeclamptic women are deficient of interleukin-10 as assessed by cytokine release of trophoblast cells in vitro // *Cytokine*.— 2003.— Vol. 23.— P. 119–125.
34. *Reister F., Frank H.-G., Heyl W. et al.* The distribution of macrophages in spiral arteries of the placental bed in pre-eclampsia differs from that in healthy patients // *Placenta*.— 1999.— Vol. 20.— P. 229–233.
35. *Reister F., Frank H.-G., John C. et al.* Macrophage-induced apoptosis limits endovascular trophoblast invasion in the uterine wall of preeclamptic women // *Lab. Invest.*— 2001.— Vol. 81.— P. 1143–1152.
36. *Rinehart B.K., Terrone D.A., Lagoo-Deenadayalan S. et al.* Expression of the placental cytokines tumor necrosis factor alpha, interleukin 1beta, and interleukin 10 is increased in preeclampsia // *Am. J. Obstet. Gynecol.*— 1999.— Vol. 181.— P. 915–920.
37. *Romero R.L., Mazor M.* Infection and preterm labor // *Clin. Obstet. Gynecol.*— 1988.— Vol. 31.— P. 553–559.
38. *Romero R.L., Avila C., Santhanam U., Sehgal P.B.* // Amniotic fluid interleukin 6 in preterm labor: Association with infection // *J. Clin. Invest.*— 1990.— Vol. 85.— P. 1392–1399.
39. *Sacks G.P., Redman C.W.G., Sargent I.L.* Monocytes are primed to produce the Th1 type cytokine IL-12 in normal human pregnancy: an intracellular flow cytometric analysis of peripheral blood mononuclear cells // *Clin. Exp. Immunol.*— 2003.— Vol. 131.— P. 490–497.
40. *Sato T.A., Keelan J.A., Mitchell M.D.* Critical paracrine interactions between TNF-alpha and IL-10 regulate lipopolysaccharide-stimulated human chorionic cytokine and prostaglandin E2 production // *J. Immunol.*— 2003.— Vol. 170.— P. 158–166.
41. *Steinborn A., Kuhnert M., Halberstadt E.* Immunomodulating cytokines induce term and preterm parturition // *J. Perinat. Med.*— 1996.— Vol. 24.— P. 381–390.
42. *Steinhorn A., Gunes H., Roddiger S., Halberstadt E.* Elevated placental cytokine release, a process associated with preterm labor in the absence of intrauterine infection // *Obstet. Gynecol.*— 1996.— Vol. 88.— P. 534–539.
43. *Steinborn A., von Gull C., Hindelbrand R. et al.* Identification of placental cytokine-producing cells in term and preterm labor // *Obstet. Gynecol.*— 1998.— Vol. 91.— P. 329–335.
44. *Steinborn A., Sohn C., Sayehli C. et al.* Preeclampsia, a pregnancy-specific disease, is associated with fetal monocyte activation // *Clin. Immunol.*— 2001.— Vol. 100.— P. 305–313.
45. *Vince G.S., Johnson P.M.* Leucocyte populations and cytokine regulation in human uteroplacental tissue // *Biochem. Soc. Trans.*— 2000.— Vol. 28.— P. 191–195.
46. *Vuckovic M., Genbacev O., Kumar S.* Immunohistochemical localisation of transforming growth factor-beta in first and third trimester human placenta // *Pathobiology*.— 1992.— Vol. 60.— P. 149–150.
47. *Wegmann T.G., Lin H., Guilbert L., Mosmann T.R.* Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship: is successful pregnancy a Th2 phenomenon? // *Immunol. Today*.— 1993.— Vol. 14.— P. 353–356.
48. *Wetzka B., Clark D.E., Charnock-Jones D.S. et al.* Isolation of macrophages (Hofbauer cells) from human term placenta and their prostaglandin E2 and thromboxane production. // *Hum. Reprod.*— 1997.— Vol. 12.— P. 847–885.
49. *Wilczynski J.R., Tchorzewski H., Banasik M. et al.* Lymphocyte subset distribution and cytokine secretion in third trimester decidua in normal pregnancy and preeclampsia // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*— 2003.— Vol. 109.— P. 8–15.

REPRODUCTION IMMUNOLOGY: OLD DOGMAS AND NEW CONCEPTIONS

Pavlov O.V., Selkov S.A.

■ **The summary:** The article reviews the recent data concerning the role, which components of immune system play in the regulation of gestation. The evidences are provided for the participation of cytokines and immune cells in pathogenesis of pre-eclampsia and spontaneous abortion. The attempt has been made to demonstrate the evolution of ideas and conceptions in this field for past 10-15 years.

■ **Key words:** pregnancy, labor, spontaneous abortion, pre-eclampsia, uteroplacental complex, cytokines, immune cells

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

РОЛЬ БИОГЕННЫХ АМИНОВ В ГИПОТАЛАМИЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИИ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ

Лаборатория перинатальной биохимии,
Научно-исследовательский институт
акушерства и гинекологии
им. Д.О. Отта РАМН, Санкт-Петербург

■ В настоящем обзоре представлены сведения о моноаминергических системах, участвующих в гипоталамической регуляции репродуктивной функции, а также о роли каждой из этих систем в регуляции синтеза и секреции гонадолиберина. Приведены данные об участии стероидных гормонов яичников, супрахиазматических ядер гипоталамуса, где расположен центральный осциллятор суточных ритмов организма млекопитающих, а также гормона эпифиза мелатонина в формировании репродуктивных циклов. Рассматриваются результаты собственных исследований и литературные данные, касающиеся роли суточных ритмов активности моноаминергических систем гипоталамуса в центральной регуляции репродуктивной функции.

■ **Ключевые слова:** биогенные амины, гипоталамус, суточные ритмы, супрахиазматические ядра, мелатонин, репродуктивные циклы

Исследование роли катехоламинов норадреналина (НА) и дофамина (ДА), а также серотонина (5-окситриптамина, 5-ОТ) в регуляции гипоталамо-гипофизарного звена репродуктивной функции представляет не только теоретический интерес, но имеет большое значение для понимания механизмов нарушения нормального функционирования репродуктивной системы при различных патологических состояниях, старении, а также воздействию на организм неблагоприятных факторов внешней среды. Приведенные ниже сведения суммируют накопленные экспериментальные данные, касающиеся роли катехоламинов и 5-ОТ в гипоталамической регуляции репродуктивной функции, в частности, в формировании преовуляторного пика секреции гонадотропинов. Поскольку большинство исследований в этом направлении было проведено на самках крыс, являющихся адекватной моделью для изучения репродуктивной системы человека [71], в данном обзоре будут представлены данные, полученные в основном на этих животных.

Процесс овуляции является ключевым событием, с которого начинается отсчет каждого репродуктивного цикла. Этому процессу предшествует ряд гормональных изменений в организме, среди которых важнейшими являются резкое повышение в крови синтезируемых гипофизом фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего (ЛГ) гонадотропных гормонов, наблюдаемое у крыс на стадии проэструса.

Секреция ФСГ и ЛГ гипофизом регулируется гипоталамическим гонадотропин-рилизинг гормоном (ГнРГ), называемым также гонадолиберин. Тела нейронов, продуцирующих ГнРГ, не образуют крупных скоплений в виде отдельных ядер, а дискретно разбросаны в области срединной перегородки, вентральном переднем гипоталамусе и преоптической области (ПО), где сосредоточено основное их количество [15]. Синтезированный ГнРГ транспортируется по аксонам в срединное возвышение (СВ) гипоталамуса, являющееся основным нейромемальным органом, ответственным за секрецию этого нейропептида в портальную кровеносную систему гипофиза [4]. Пик секреции гонадотропных гормонов гипофиза на стадии проэструса обусловлен гиперсекрецией ГнРГ из терминалей гонадолиберинергических нейронов на этой стадии эстрального цикла.

Установлено, что в контроле синтеза ГнРГ, его продвижения по аксонам и выделения в кровь в нейромемальных областях, участвуют многочисленные нейромедиаторные системы, обладающие как активирующим, так и тормозным действием [35]. При этом последние играют важную роль, приводя в нужный момент к накоплению нейромемального гормона в определенных нейромемальных областях, что обеспечивает быстрое его выделение в кровь при соответствующей стимуляции. Выделяют три основных класса нейромедиаторов, участвующих в регуляции синтеза

и секреции ГнРГ: моноамины, аминокислоты (ГАМК, глутаминовая и аспарагиновая) и пептиды (эндогенные опиоиды, нейропептид Y, галанин, нейротензин и др.) [34]. Полученные к настоящему времени данные позволили сформировать представление о единой нейрональной сети, участвующей в контроле синтеза и секреции ГнРГ [35].

Катехоламины явились первыми нейромедиаторами, для которых было доказано участие в регуляции синтеза и секреции, и в формировании эстрального цикла. Впервые причастность биогенных аминов к системе, контролирующей овариальную цикличность, показали Everett и Sawyer [21], установив, что α -адренергические антагонисты блокируют овуляцию у самок крыс, предотвращая пресовуляторный выброс лютеинизирующего гормона. Блокада α -адренергических постсинаптических рецепторов феноксизаминами или снижение содержания катехоламинов в пресинаптических нервных терминалах этих животных резерпном также предотвращали овуляцию [55].

Высокая плотность аминергических нервных терминалей в участках гипоталамуса, связанных с продукцией ГнРГ, дает основание предполагать медиаторную роль этих биологически активных веществ в передаче ингибирующей или стимулирующей информации либо непосредственно на гонадолиберин продуцирующие нейроны, либо на те нейрональные системы, которые по отношению к ним являются регуляторными. Морфологические исследования, проведенные в целях изучения природы нейромедиаторных систем, иннервирующих гонадолиберин-ергические нейроны и их отростки, показали возможность ассоциации между этими нейронами и нервными терминалами, содержащими 5-ОТ и ключевые ферменты метаболизма катехоламинов дофамин- β -гидроксилазу и тирозингидроксилазу [28]. Имеются доказательства наличия синаптических контактов аксонов катехоламинергических [16, 32, 45], а также серотонинергических нейронов [39], с телами гонадолиберинсодержащих нейронов в ПО. СВ, очевидно, является местом аксоаксональных взаимодействий, что хорошо видно на примере тесного расположения дофаминергических и гонадолиберинергических нервных окончаний, особенно во внешнем слое СВ [5].

Дофаминергические нейроны, тела которых расположены в переднем гипоталамусе, главным образом в его перивентрикулярных ядрах, формируют инсертогипоталамическую дофаминергическую систему, иннервирующую как ПО, так и СВ. В иннервации СВ принимает также участие тубероинфундулярная дофаминергическая система, тела нейронов которой находятся в аркуатных ядрах (АРК) медиоба-

зального гипоталамуса. Источником НА в ПО и СВ являются аксоны норадренергических нейронов, расположенных в продолговатом мозге. Серотонинергическая иннервация вышеуказанных зон берет начало в ядрах шва, кроме того, СВ иннервируется и внутригипоталамической серотонинергической системой, тела нейронов которой находятся в дорсомедиальных ядрах гипоталамуса. Чувствительные к эстрогенам нейроны найдены в большинстве моноаминергических систем, отвечающих за контроль эстрального цикла.

Было проведено большое количество исследований, посвященных изучению влияния введения биогенных аминов, а также их агонистов и антагонистов на синтез и секрецию ГнРГ и гонадотропных гормонов [5, 36]. Результаты этих исследований показали, что влияние моноаминергических систем на синтез и секрецию ГнРГ не является однозначным. Следует учитывать, что активность моноаминергических систем, как и прочих нейромедиаторных систем, участвующих в регуляции синтеза и секреции ГнРГ, очень сильно зависит от фона в крови половых гормонов. Изменение уровня в крови половых стероидов на различных стадиях эстрального цикла вызывает через специфические рецепторы активацию или торможение различных тормозных и стимулирующих систем, а также изменение функции одной нейромедиаторной системы с тормозной на активирующую и наоборот. Поэтому можно говорить лишь о преимущественно тормозном или активирующем действии того или иного медиатора. В большинстве исследований обнаружено стимулирующее действие НА на секрецию ГнРГ, которое передается через α -адренорецепторы [6]. Считается, что повышение уровня эстрогенов утром на стадии проэструса вызывает активацию эстроген-чувствительных норадренергических нейронов специфических зон продолговатого мозга. Эти нейроны через свои аксоны передают стимулирующий сигнал нейрональной сети, иннервирующей гонадолиберинергические нейроны гипоталамуса, что в свою очередь приводит к активации этих нейронов и усилению синтеза ГнРГ, наблюдаемому во второй половине стадии проэструса [27]. В то же время НА может оказывать и тормозное действие, которое реализуется через β -адренорецепторы [5]. Предполагается, что соотношение плотности обоих типов адренорецепторов регулируется уровнем эстрогенов [38]. Для ДА в различных исследованиях отмечено как активирующее, так и ингибирующее влияние на секрецию ГнРГ [5]. Было высказано предположение, что инсертогипоталамическая дофаминергическая система оказывает на этот процесс преимущественно стимулирующее влияние, в

то время как тубероинфундибулярная система имеет в основном тормозное действие [25]; однако эта классификация достаточно условна. Действие 5-ОТ на секрецию ГнРГ имеет преимущественно тормозной характер, так как введение 5-ОТ в третий желудочек мозга, а также в область медиобазального гипоталамуса приводило к снижению секреции гонадотропинов [6, 40]. Однако получены сведения и о стимулирующем эффекте 5-ОТ на секрецию ГнРГ [10]. Существует предположение, что тормозный эффект на секрецию ГнРГ из СВ оказывает преимущественно внутригипоталамическая серотонинергическая система, тогда как моноамин, приходящий из ядер шва среднего мозга, реализует свое влияние в переднем гипоталамусе и необходим для преовуляторного подъема секреции ЛГ [44]. Авторы полагают, что действие 5-ОТ в этом случае опосредовано его влиянием на нейроны супрахиазматических ядер, которые, в свою очередь, стимулируют нейроны ПО. Этот эффект выявляется только при высоком уровне эстрогенов в крови, что имеет место в преовуляторный период.

Установлено, что для осуществления преовуляторного пика секреции гонадолиберина и гонадотропинов необходимо взаимодействие двух сигналов — овариального, поступающего от яичников один раз в 4–5 дней, и циркадианного, ежедневно поступающего от СХЯ [52]. Овариальный сигнал заключается в повышении накануне дня проэструса уровня в крови половых гормонов эстрадиола и прогестерона, секретируемых растущими фолликулами.

Действие половых стероидов по механизму обратной связи на гипоталамо-гипофизарное звено регуляции репродуктивной функции хорошо изучено. Общим для самцов и самок является механизм отрицательной обратной связи, по которому повышение уровня в крови половых гормонов вызывает снижение уровня ГнРГ и гонадотропинов. У самок помимо этого сохраняются механизмы положительной обратной связи между уровнем половых стероидов в крови и уровнем синтеза и секреции ГнРГ и гонадотропинов, которые у самцов утрачиваются в процессе онтогенеза [31]. Механизмы положительной обратной связи включаются на стадии проэструса и обеспечивают преовуляторный выброс ГнРГ и ЛГ. Активация этих механизмов вызвана повышением уровня эстрадиола в крови за 12–24 часа и прогестерона — за несколько минут до начала преовуляторного пика. Уровень прогестерона в крови продолжает расти вплоть до наступления овуляции на стадии эструса. В это время повышенный уровень прогестерона уже по механизму отрицательной обратной связи препятствует возникновению новых преовуляторных пиков

на последующих стадиях эстрального цикла.

До настоящего времени не получено достаточно убедительных доказательств того, что гонадолиберинергические нейроны содержат рецепторы эстрогенов. Поэтому общепринятым является представление, согласно которому половые стероиды опосредуют свое влияние на синтез и секрецию ГнРГ и гонадотропинов через нейромедиаторные системы, содержащие эстроген-рецепторные нейроны [47].

Повышение уровня в крови половых стероидов в день проэструса приводит к специфическим изменениям активности нейрональной сети, регулирующей синтез и секрецию гонадолиберина [34]. Происходит ослабление активности ряда нейромедиаторных систем, обладающих тормозным действием, и активация стимулирующих синтез и секрецию ГнРГ систем. В результате этого происходит накопление ГнРГ в аксонах продуцирующих его нейронов в СВ, а также усиление чувствительности гонадотрофов гипофиза к воздействию этого нейропептида в первую половину стадии проэструса. Кроме того, под воздействием половых гормонов происходит повышение синтеза ГнРГ в ПО, наблюдаемое во второй половине дня проэструса. Вместе с тем повышение уровня половых стероидов само по себе не может вызвать преовуляторный пик секреции ГнРГ и гонадотропинов. Накопленные к настоящему времени данные позволяют утверждать, что непосредственным триггером процесса гиперсекреции ГнРГ в день проэструса является сигнал нейрональной природы, ежедневно исходящий от СХЯ [53].

Впервые гипотезу о существовании у самок крыс ежедневного сигнала, необходимого для осуществления преовуляторного пика секреции ЛГ, выдвинули Everett и Sawyer [21]. Ими было обнаружено наличие «критического периода» времени во второй половине стадии проэструса, в пределах которого обработка животных барбитуратами (антагонистами α -адренорецепторов) приводила к блокаде пика секреции ЛГ и овуляции и к смещению этих процессов точно на 24 часа. В дальнейших работах было установлено, что после введения овариэктомированным животным капсулы с эстрадиолом, обеспечивающей постоянно высокий уровень в крови этого гормона, сходный с его содержанием в проэструсе, в течение нескольких дней обнаруживались пики секреции ЛГ [42] и ФСГ [54], подобные наблюдаемым в проэструсе. Повторяющиеся ежедневные пики секреции ЛГ у овариэктомированных крыс, обработанных эстрогеном, могут быть также заблокированы барбитуратами в тот же критический период [43]. Эти факты подкрепили первоначально выдвинутую теорию о наличии у крыс нервного сигнала,

ежедневно поступающего в определенные часы к отделам гипоталамуса, контролирующим секрецию гонадотропных гормонов.

Дальнейшие исследования показали, что источником этого ежедневного сигнала служат СХЯ гипоталамуса, являющиеся основным осциллятором суточных ритмов организма млекопитающих [66]. В этих структурах обнаружены эндогенные, обусловленные генетическими механизмами, изменения ряда показателей (уровень нейромедиаторов, электрическая и метаболическая активность нейронов), которые протекают с периодом, приблизительно равным 24 ч [23]. Аксоны нейронов СХЯ иннервируют отделы гипоталамуса, ответственные за регуляцию синтеза и секреции различных гормонов и через ритмические изменения выброса нейромедиаторов обеспечивают суточные ритмы уровня этих гормонов в крови [37]. Полная деафферентация СХЯ у самок крыс приводила к состоянию ацикличности [11, 24], сопровождавшемуся отсутствием пика секреции ЛГ [60, 70]. При разрушении СХЯ не наблюдалось ежедневного повышения секреции ЛГ и у овариэктомированных животных, обработанных эстрогеном [38].

Несмотря на то, что циркадианный сигнал поступает от СХЯ к гонадолиберинергическим нейронам ежедневно, приводит он к пику секреции ГнРГ только один раз на протяжении эстрального цикла — на стадии проэструса. Предполагается, что подобная избирательная активация секреции ГнРГ в день проэструса достигается за счет того, что ежедневные импульсы от СХЯ направляются не напрямую к гонадолиберинергическим нейронам, а через интернейроны, содержащие рецепторы эстрогенов [37, 53]. При повышении содержания в крови половых гормонов яичников на стадии проэструса происходит активация этих интернейронов и, соответственно, усиление импульсов, поступающих от СХЯ.

Итак, преовуляторный пик секреции ГнРГ обусловлен совместным действием двух стимулов — овариального и циркадианного, и оба эти сигнала передаются к гонадолиберинергическим нейронам опосредовано через другие нейроны. Поскольку моноаминергические нейроны имеют важное значение в регуляции синтеза и секреции ГнРГ, следует предположить, что каждый из этих сигналов оказывает специфическое действие на моноаминергические системы гипоталамуса.

Воздействие на активность моноаминергических систем овариального сигнала, заключающегося в повышении уровня стероидных гормонов на стадии проэструса, стало предметом интенсивных исследований сравнительно давно. Большое число исследований было посвя-

щено изучению изменений уровней биогенных аминов в ПО, СВ и АРК гипоталамуса, наблюдаемых в день проэструса, и попыткам установить взаимосвязь между этими изменениями и преовуляторным пиком секреции ЛГ. Были получены достаточно противоречивые сведения о динамике уровней ДА и 5-ОТ в этих структурах гипоталамуса на стадии проэструса. Также не было найдено четкой корреляции изменений содержания ДА и 5-ОТ с преовуляторным пиком ЛГ, что до сих пор не позволяет сделать окончательных выводов о роли этих нейромедиаторов в формировании этого пика [41]. В отношении же динамики уровня НА, обладающего выраженным стимулирующим действием на синтез и секрецию ГнРГ, различными группами ученых были получены согласующиеся сведения. На стадии проэструса отмечалось повышение содержания этого нейромедиатора в гипоталамических зонах, где происходит синтез и секреция ГнРГ (ПО и СВ) [50, 56]. Пик НА по времени совпадал или несколько предшествовал началу преовуляторного пика ГнРГ и ЛГ. Однако характер суточных изменений уровня НА в ПО и СВ на стадии проэструса не имел четкой корреляции с уровнем половых гормонов. Содержание этого нейромедиатора начиная с утренних часов, постепенно возрастало, достигая максимума к моменту проэстрального пика секреции ЛГ, а затем снижалось, достигая базального уровня в ранние ночные часы [56]. В то же время известно, что уровень эстрадиола в крови повышается уже в вечерние часы накануне проэструса, а уровень прогестерона резко повышается перед самым преовуляторным пиком секреции ЛГ и сохраняется повышенным до середины следующего дня. Этот факт позволил исследователям высказать предположение, что, помимо влияния половых стероидов существуют механизмы, обеспечивающие суточные изменения активности норадренергических нейронов, иннервирующих ПО и СВ. Половые же гормоны при повышении их уровня на стадии проэструса выполняют модулирующую роль, повышая амплитуду и осуществляя сдвиг фазы этих ритмов так, чтобы пик норадренергической активности совпадал со временем преовуляторного пика ЛГ [26].

Учитывая значительную роль, которую играют моноаминергические системы в регуляции секреции ГнРГ, следует предположить, что моноаминергические нейроны могут также принимать участие в передаче ежедневных импульсов от СХЯ. В пользу этого предположения говорят прежде всего результаты морфологических и электрофизиологических исследований, позволивших установить наличие тесных нейрональных связей

СХЯ с ПО, СВ и АРК гипоталамуса [29, 30, 61]. В настоящее время наиболее детально изучены связи между аксонами нейронов СХЯ и телами дофаминергических нейронов, расположенными в ПО и АРК, которые посылают свои аксоны к СВ [29].

Если принять гипотезу о том, что на активность моноаминергических систем гипоталамуса помимо половых гормонов также оказывает воздействие и циркадианный сигнал, ежедневно поступающий от СХЯ, следовало бы ожидать наличия суточных изменений уровней биогенных аминов в условиях постоянного фона половых стероидов в крови.

Для того чтобы исключить возможность влияния изменений уровня половых стероидов на суточные ритмы биогенных аминов используются две различные экспериментальные модели. В первой из них путем овариэктомии достигается постоянно низкий уровень этих гормонов в крови, во второй применяется введение овариэктомизированным животным капсулы с эстрогеном, позволяющее поддерживать постоянный высокий уровень этого гормона в крови, сходный с наблюдаемым на стадии проэструса. У молодых овариэктомизированных самок крыс в СХЯ, медиальных преоптических ядрах (МПЯ) и АРК гипоталамуса наблюдался сходный суточный ритм серотонинергической активности с повышением ее уровня в дневные часы по сравнению с ночными значениями [18]. Введение животным капсулы с эстрадиолом значительно изменяло указанные выше суточные ритмы. Уровень норадренергической активности в СВ у молодых овариэктомизированных самок крыс, которым вводили капсулу с эстрогеном, повышался в середине дня по сравнению с утренними значениями [63]. Кроме того, у таких животных наблюдались суточные ритмы плотности α_1 -адренорецепторов в СХЯ и МПЯ с пиком в вечерние часы [69]. У взрослых овариэктомизированных крыс в МПЯ и СВ были обнаружено снижение уровня ДА во второй половине дня по сравнению с утренними значениями [12], кроме того, в СВ в светлое время суток отмечалось повышение интенсивности обмена ДА по сравнению с ночными часами [19]. В другом исследовании были также отмечены суточные изменения интенсивности обмена ДА и 5-ОТ в медиобазальном гипоталамусе овариэктомизированных самок крыс, которые сохранялись при введении животным капсулы с эстрадиолом [51]. Эти работы позволяют сделать вывод о наличии независимых от уровня гормонов яичников механизмов, приводящих к суточным изменениям уровней биогенных аминов в ПО и СВ.

В некоторых работах, проведенных на интактных животных, была отмечена суточная ди-

намика уровней биогенных аминов на стадии диэструса, характеризующейся относительным постоянством уровня в крови половых стероидов. Так, в медиальной ПО была обнаружена суточные изменения уровня ДА со снижением его содержания в дневные часы по сравнению с ночным уровнем, а также изменения содержания НА, которые носили противоположный характер [59]. В нашей лаборатории была проведена серия экспериментов на самках циклирующих крыс по изучению корреляции между обнаруженной ранее суточной динамикой уровня ГнРГ на стадии диэструса [7] и участвующих в контроле его секреции биогенных аминов в ПО и СВ гипоталамуса. В ПО на этой стадии эстрального цикла наблюдались суточные изменения уровней ДА и 5-ОТ с понижением их содержания в вечернее время [4], что соответствовало повышению уровня ГнРГ в те же часы. В других работах также были отмечены суточные изменения уровня ДА в ПО и СВ гипоталамуса [1], которые сохранялись на всех стадиях эстрального цикла. Наличие сходных суточных изменений уровней биогенных аминов в ПО на различных стадиях эстрального цикла дает основание предположить, что эти изменения мало зависят от половой цикличности и скорее связаны с суточными ритмами.

Однако наличие суточных ритмов активности моноаминергических систем, сохраняющихся при постоянном уровне в крови половых гормонов, еще не служит доказательством зависимости этих ритмов от циркадианного осциллятора в СХЯ, и, следовательно, роли моноаминергических систем в проведении циркадианного сигнала для преовуляторного пика ГнРГ. Морфологическими исследованиями было показано, что моноаминергические нейроны ПО и СВ гипоталамуса помимо связей с нейронами образуют контакты с нейронами, передающими информацию об уровне освещенности от сетчатки глаза [29]. Поэтому наблюдавшиеся в условиях циклического освещения суточные ритмы активности этих нейромедиаторных систем могли являться следствием изменения уровня освещения.

По современным представлениям достаточно надежным критерием зависимости суточных ритмов исследуемых показателей от эндогенного осциллятора в СХЯ служит сохранение этих ритмов в условиях постоянной темноты, при доступе к пище и воде *ad libitum* [13, 33]. Используя такой подход, была показана эндогенная природа суточных ритмов активности ряда дофаминергических систем гипоталамуса [46, 64]. Проведенные недавно нами эксперименты впервые показали, что при содержании животных в условиях постоянной темноты сохраняются также и ритмы содержания НА и

5-ОТ в ПО и СВ. В опытах использовались только живогные на стадии диэструса, уровень стероидных гормонов в крови которых не претерпевал значительных изменений на протяжении суток. Полученные результаты позволяют предполагать, что суточные ритмы содержания НА и 5-ОТ в структурах гипоталамуса, ответственных за регуляцию репродуктивной функции, также находятся под контролем центрального циркадианного осциллятора в СХЯ.

Зависимость суточных ритмов биогенных аминов в областях гипоталамуса, ответственных за регуляцию эстральных циклов, от работы циркадианного осциллятора подтверждается и геронтологическими исследованиями [71]. В этих работах было показано, что с возрастом у самок крыс исчезают суточные изменения активности серотонинергической и норадренергической систем, обнаруженные в различных ядрах гипоталамуса молодых животных. Обнаруженные нарушения не являлись следствием возрастных изменений в исследованных нейромедиаторных системах, так как общий уровень их активности оставался прежним. Исчезновение суточных ритмов не являлось также следствием изменения стероидного фона, так как уровень половых стероидов в крови таких крыс не претерпевал существенных изменений. Поэтому была выдвинута гипотеза о том, что снижение пика секреции ЛГ происходит вследствие старения циркадианного осциллятора, запускающего этот процесс. Параллельно с исчезновением суточных ритмов моноаминергических систем при старении происходят сходные нарушения циркадианых ритмов активности опиоидных систем, однако пересадка старым крысам содержащей СХЯ эмбриональной ткани приводит к их восстановлению [14]. Изменения уровней биогенных аминов на уровне ПО и СВ во всех вышеуказанных исследованиях связывают с регуляцией синтеза и секреции гонадолиберина. Сравнение данных, полученных на молодых и более старых животных, позволяет сделать вывод, что эти изменения играют роль в синхронизации пика секреции ЛГ с циклом свет/темнота [18]. Их функция может заключаться в формировании «интервала чувствительности», в пределах которого возможен ответ гонадолиберинергических нейронов на циркадианный сигнал от СХЯ.

Циркадианный осциллятор в СХЯ может вызывать индукцию суточных ритмов организма не только через нейрональные пути, связывающие нейроны этих ядер с органами и тканями мишенями, но также и через регуляцию суточных ритмов гормонов, которые, в свою очередь, через свои рецепторы вызывают ритмические процессы в органах и тканях. Среди

гормонов, суточные изменения уровня которых в крови контролируются СХЯ, важную роль в регуляции репродуктивной функции играет гормон эпифиза мелатонин.

Известно, что постоянное освещение вызывает через достаточно короткое время нарушения эстральных циклов вплоть до наступления ановуляторного состояния [48]. Эти нарушения, по мнению некоторых ученых, связаны с ингибированием под влиянием света синтеза мелатонина в эпифизе [2, 3]. Участие мелатонина в регуляции эстральных циклов доказывается и геронтологическими исследованиями, показавшими, что хроническое введение этого гормона старым крысам, у которых нарушается ритм его синтеза, отодвигало у них сроки завершения половой цикличности [65]. Хроническое введение мелатонина старым самкам крыс, характеризующимся иррегулярной продолжительностью эстрального цикла, вызывало значительное повышение проэстрального пика секреции ЛГ и ФСГ и четкую синхронизацию этих процессов с циклом свет/темнота [20]. Эти данные указывают на значительную роль гормона эпифиза в гипоталамо-гипофизарной регуляции репродуктивных циклов, которая, скорее всего, заключается в точной синхронизации преовуляторного пика секреции ГнРГ и гонадотропинов с 24-часовым дневным циклом [17, 57, 67]. Синхронизирующий эффект мелатонина скорее всего опосредован его воздействием на СХЯ и через эти структуры — на нейромедиаторные системы, участвующие в передаче циркадианного сигнала, вызывающего преовуляторный пик секреции ГнРГ. Отмечено, что мелатонин оказывает значительный эффект на активность моноаминергических систем гипоталамуса, причем как *in vivo*, так и *in vitro* [8, 49, 73]. Поэтому не исключено, что обнаруженные нами суточные ритмы биогенных аминов в ПО и СВ гипоталамуса находятся в зависимости от суточных ритмов мелатонина.

В последние годы получены сведения о многочисленных взаимодействиях между нейронами, принадлежащими к различным нейромедиаторным системам, участвующими в процессе синтеза и секреции ГнРГ, а также о взаимодействии различных нейромедиаторных сигналов на уровне постсинаптической мембраны гонадолиберинергических нейронов [35]. В частности, это касается антагонистического взаимодействия между катехоламинами, оказывающими в основном стимулирующее действие на нейроны, продуцирующие ГнРГ, и эндогенными опиоидами, являющимися тормозными нейромедиаторами. Предполагается, что взаимодействие между дофаминергическими и эндорфинергическими системами медиобазального гипоталамуса играет ключевую роль в ре-

гуляции секреции ГнРГ в СВ [58]. Среди механизмов, обеспечивающих преовуляторный пик секреции ГнРГ, важное место отводится снятию ингибиторного влияния опиоидных систем в утренние часы, приводящему к активации нейромедиаторных систем, оказывающих стимулирующее влияние на синтез и секрецию ГнРГ [34]. У самцов и самок крыс уровень синтеза и секреции эндогенных опиоидов в медиобазальном гипоталамусе претерпевает суточные изменения с характерным снижением в утренние часы и повышением в вечерние и ночные часы [22, 62]. Показано, что ритмы активности эндорфинергических систем имеют истинный циркадианный характер, то есть находятся в зависимости от эндогенных ритмов в СХЯ [33]. Обнаруженные нами суточные ритмы содержания биогенных аминов в ПО и СВ имели противоположную направленность по сравнению с ритмами эндорфинергических систем [9]. Снижение содержания эндогенных опиоидов и одновременное повышение уровня биогенных аминов в утренние часы стадии проэструса могут формировать тот нейромедиаторный фон, который необходим для реализации пика секреции ГнРГ. Повышение опиоидной активности и снижение активности моноаминергических систем в вечерние часы могут вызывать терминацию пика секреции ГнРГ. Находящиеся в противофазе изменения уровней этих нейромедиаторов могут также участвовать в точной синхронизации проэстрально-го пика с циклом свет/темнота.

Половые гормоны на стадии проэструса оказывают стимулирующее действие на активность норадренергических систем, которые, в свою очередь, обладают выраженным стимулирующим эффектом на синтез и секрецию ГнРГ. Наряду с другими исследователями [26], мы предполагаем, что в основе повышения уровня НА в ПО и СВ на стадии проэструса лежат ежедневные ритмы активности норадренергических систем, иннервирующих эти структуры гипоталамуса. Половые же гормоны при повышении их уровня на стадии проэструса выполняют модулирующую роль, повышая амплитуду и осуществляя сдвиг фазы этих ритмов так, чтобы пик норадренергической активности совпал со временем преовуляторного пика ЛГ.

Литература

1. Адамская Е.И., Бабичев В.Н. Роль гипоталамических моноаминов в регуляции секреции гонадотропинов // Пробл. эндокрин. — 1984. — Т. 30, № 1 — С. 36–42.
2. Анисимов В.Н. Физиологические функции эпифиза (теронтологический аспект) // Росс. физиол. журн. — 1997. — Т. 83, № 8 — С. 1–12.
3. Анисимов В.Н., Айламазян Э.К., Батурин Д.А., Забежиский М.А., Алимova И.Н., Попович И.Г., Бениашвили Д.Ш., Мэнтон К.Г., Провинциали М., Франчески К. Световой режим, ановуляция и риск злокачественных новообразований женской репродуктивной системы: механизмы связи и профилактика // ЖАЖБ. — 2003. — Т. 52, Вып. 2 — С. 47–58.
4. Арутюнян А.В., Степанов М.Г., Корневский А.В. Нарушение нейромедиаторного звена гипоталамической регуляции репродуктивной функции под влиянием нейротоксических ксенобиотиков // Нейрохимия. — 1998. — Т. 15, № 4. — С. 264–270.
5. Бабичев В.Н. Нейроэндокринная регуляция репродуктивной системы. — Пущино: ОНТИ ЛНЦ РАН, 1995. — 227 с.
6. Науменко Е.В., Осадчук А.В., Серова Л.И., Шишкина Г.Т. Генетико-физиологические механизмы регуляции функции семенников. — Новосибирск: Наука, 1983. — 202 с.
7. Степанов М.Г. Циркадианный ритм колебаний уровня гонадолиберина в гипоталамусе крыс и влияние на него различных ксенобиотиков // Физиол. журн. — 1994. — Т. 80, № 4. — С. 12–16.
8. Alexiuk N.A., Vriend J.P. Melatonin reduces dopamine content in the neurointermediate lobe of male Syrian hamsters // Brain Res. Bull. — 1993. — Vol. 32. — P. 433–436.
9. Arutyunyan A.V., Kerkeshko G.O., Anisimov V.N., Stepanov M.G., Prokopenko V.M., Pozdeyev N.V., Korenevsky A.V. Disturbances of diurnal rhythms of biogenic amine contents in hypothalamic nuclei as an evidence of neurotropic effects of enterotropic carcinogen 1,2-dimethylhydrazine // Neuroendocrinology Letters. — 2001. — Vol. 22, N 4. — P. 229–237.
10. Becu-Villalobos D., Libertun C. Development of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) neuron regulation in the female rat // Cell. Mol. Neurobiol. — 1995. — Vol. 15, N 1. — P. 165–176.
11. Brown-Grant K., Raisman G. Abnormalities in reproductive function associated with the destruction of the suprachiasmatic nuclei in female rats // Proc. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci. — 1977. — Vol. 198 (1132). — P. 279–296.
12. Burri R., Petersen S.L., Barraclough C.A. Effects of p-chlorophenylalanine on hypothalamic indoleamine levels and the associated changes which occur in catecholamine dynamics and LH surges in estrogen-treated ovariectomized rats // Brain Res. — 1987. — Vol. 416, N 2. — P. 267–276.
13. Cagampang F.R., Okamura H., Inouye S. Circadian rhythms of norepinephrine in the rat suprachiasmatic nucleus // Neurosci. Lett. — 1994. — Vol. 173, N 1–2. — P. 185–188.
14. Cui A., Scarbrough K., Hinkle D.A., Wise P.M. Fetal grafts containing suprachiasmatic nuclei restore the diurnal rhythm of CRH and POMC mRNA in aging rats // Am. J. Physiol. — 1997. — Vol. 273. — P. 1764–1770.
15. Charlton H.M. The Gn-RH neurone // J. Endocrinol. — 1992. — Vol. 135. — P. 6.
16. Chen W.P., Witkin J.W., Silverman A.J. Gonadotropin releasing hormone (GnRH) neurons are directly innervated by catecholamine terminals // Synapse. — 1989. — Vol. 3, N 3. — P. 288–290.
17. Chiba A., Akema T., Toyoda J. Effects of pinealectomy and melatonin on the timing of the proestrous luteinizing hormone surge in the rat // Neuroendocrinology. — 1994. — Vol. 59, N 2. — P. 163–168.
18. Cohen I.R., Wise P.M. Age-related changes in the diurnal rhythm of serotonin turnover in microdissected brain areas of estradiol-treated ovariectomized rats // Endocrinology. — 1988. — Vol. 122, N 6. — P. 2626–2633.
19. DeMaria J.E., Lerant A.A., Freeman M.E. Prolactin activates all three populations of hypothalamic neuroendocrine dopaminergic neurons in ovariectomized rats // Brain Res. — 1999. — Vol. 837, N 1–2. — P. 236–241.
20. Diaz E., Fernandez C., Castrillon P.O., Esquifino A.I.,

- Marin B., Diaz Lopez B. Effect of exogenous melatonin on neuroendocrine-reproductive function of middle-aged female rats // *J. Reprod. Fertil.*— 1999.— Vol. 117, N 2.— P. 331–337.
21. Everett J. W., Sawyer C. H. A 24-hour periodicity in the «LH-release apparatus» of female rat, disclosed by barbiturate sedation // *Endocrinology.*— 1950.— Vol. 47.— P. 198–218.
22. Genazzani A.R., Trentini G.P., Petraglia F. et al. Estrogens modulate the circadian rhythm of hypothalamic beta-endorphin contents in female rats // *Neuroendocrinology.*— 1990.— Vol. 52, N 3.— P. 221–224.
23. Gillette M.U., McArthur A.J. Circadian actions of melatonin at the suprachiasmatic nucleus // *Behav. Brain Res.*— 1996.— Vol. 73.— P. 135–139.
24. Gray G.D., Soderstein P., Tallentire D., Davidson J.M. Effects of lesions in various structures of the suprachiasmatic-preoptic region on LH regulation and sexual behavior in female rats // *Neuroendocrinology.*— 1978.— Vol. 25, N 3.— P. 174–191.
25. Gunnet J.W., Lookingland K.J., Moor K.E. Effects of gonadal steroids on tuberoinfundibular and tuberohypophyseal dopaminergic neural activity in male and female rats // *Proc. Soc. Biol. Med.*— 1986.— Vol. 183, N 1.— P. 48–53.
26. Herbison A.E. Multimodal influence of estrogen upon gonadotropin-releasing hormone neurons // *Endocrine Rev.*— 1998.— Vol. 19, N 3.— P. 302–330.
27. Herbison A.E. Noradrenergic regulation of cyclic GnRH secretion // *Rev. Reprod.*— 1997.— Vol. 2, N 1.— P. 1–6.
28. Hoffman G.E. Organization of LHRH cells: differential opposition of neurotensin, substance P and catecholamine axons // *Peptides.*— 1985.— Vol. 6.— P. 439–461.
29. Horvath T.L. An alternate pathway for visual signal integration into the hypothalamo-pituitary axis: retinorecipient intergeniculate neurons project to various regions of the hypothalamus and innervate neuroendocrine cells including those producing dopamine // *J. Neurosci.*— 1998.— Vol. 18, N 4.— P. 1546–1558.
30. Horvath T.L. Suprachiasmatic efferents avoid pene- strated capillaries but innervate neuroendocrine cells, including those producing dopamine // *Endocrinology.*— 1997.— Vol. 138, N 3.— P. 1312–1320.
31. Horvath T.L., Cela V., van der Beek E.M. Gender-specific apposition between vasoactive intestinal peptide-containing axons and gonadotrophin-releasing hormone-producing neurons in the rat // *Brain Res.*— 1998.— Vol. 795.— P. 277–281.
32. Horvath T.L., Naftolin F., Leranath C. Luteinizing hormone-releasing hormone and gamma-aminobutyric acid neurons in the medial preoptic area are synaptic targets of dopamine axons originating in anterior periventricular areas // *J. Neuroendocrinol.*— 1993.— Vol. 5, N 1.— P. 71–79.
33. Jumali K.A., Tramu G. Control of rat hypothalamic pro-opiomelanocortin neurons by a circadian clock that is entrained by the daily light-off signal // *Neuroscience.*— 1999.— Vol. 93, N 3.— P. 1051–1061.
34. Kalra S.P. Mandatory neuropeptide-steroid signaling for the preovulatory luteinizing hormone-releasing hormone discharge // *Endocr. Rev.*— 1993.— Vol. 14, N 5.— P. 507–538.
35. Kalra S.P., Horvath T., Naftolin F., Xu B., Pu S. The interactive language of the hypothalamus for the gonadotropin releasing hormone (GNRH) system // *J. Neuroendocrinol.*— 1997.— Vol. 9, N 8.— P. 569–576.
36. Kalra S.P., Kalra P.S. Neural regulation of luteinizing hormone secretion in the rat // *Endocr. Rev.*— 1983.— Vol. 4, N 4.— P. 311–351.
37. Kalsbeek A., Buijs R.M. Output pathways of the mammalian suprachiasmatic nucleus: coding circadian time by transmitter selection and specific targeting // *Cell Tissue Res.*— 2002.— Vol. 309, N 1.— P. 109–118.
38. Kawakami M., Arita J., Yoshioka E. Loss of estrogen-induced daily surges of prolactin and gonadotropins by suprachiasmatic nucleus lesions in ovariectomized rats // *Endocrinology.*— 1980.— Vol. 106, N 4.— P. 1087–1092.
39. Kiss J., Halasz B. Demonstration of serotonergic axons termination on luteinizing hormone-releasing hormone neurones in the preoptic area of the rat using a combination of immunocytochemistry and high resolution autoradiography // *Neurosci.*— 1985.— Vol. 14.— P. 69–78.
40. Kordon C., Drouva C.V., Hery M., et al. Brain amines and hypothalamic control of pituitary gonadotropic secretion // *Adv. Physiol. Sci.*— 1980.— Vol. 15.— P. 45–54.
41. Kordon C., Drouva S.V., de la Escalera G.M., Weiner R.I. Role of classic and peptide neuromediators in the neuroendocrine regulation of luteinizing hormone and prolactin // Knobil E., Neill J.D. (Eds.). *The physiology of reproduction.*— Raven Press Ltd, New York.— P. 1621–1681.
42. Legan S.J., Karsch F.J. A daily signal for the LH surge in the rat // *Endocrinology.*— 1975.— Vol. 96.— P. 57–62.
43. Legan S.J., Coon G.A., Karsch F.J. Role of estrogen as initiator of daily LH surges in the ovariectomized rats // *Endocrinology.*— 1975.— Vol. 96, N 1.— P. 50–56.
44. Lenahan S.E., Siebel H.R., Johnson J.H. Evidence for multiple serotonergic influences on LH release in ovariectomized rats and form modulation of their relative effectiveness by estrogen // *Neuroendocrinology.*— 1986.— Vol. 44, N 1.— P. 89–94.
45. Leranath C., MacLusky N.J., Shanabrough M., Naftolin F. Catecholaminergic innervation of luteinizing hormone-releasing hormone and glutamic acid decarboxylase immunopositive neurons in the rat medial preoptic area. An electron-microscopic double immunostaining and degeneration study // *Neuroendocrinology.*— 1988.— Vol. 48, N 6.— P. 591–602.
46. Mai L.M., Shieh K.R., Pan J.T. Circadian changes of serum prolactin levels and tuberoinfundibular dopaminergic neuron activities in ovariectomized rats treated with or without estrogen: the role of the suprachiasmatic nuclei // *Neuroendocrinology.*— 1994.— Vol. 60, N 5.— P. 520–526.
47. Manesh V.B., Brann D.W. Regulation of the preovulatory gonadotropin surge by endogenous steroids // *Steroids.*— 1998.— Vol. 63.— P. 616–629.
48. McCormack C.E., Sridaran R. Timing of ovulation in rats during exposure to continuous light: evidence for a circadian rhythm of luteinizing hormone secretion // *J. Endocrinol.*— 1978.— Vol. 76, N 1.— P. 135–144.
49. Miguez J.M., Martin F.J., Lema M., Aldegunde M. Changes in serotonin level and turnover in discrete hypothalamic nuclei after pinealectomy and melatonin administration to rats // *Neurochem. Int.*— 1996.— Vol. 29, N 6.— P. 651–658.
50. Mohankumar P.S., Thyagarajan S., Quadri S.K. Cyclic and age-related changes in norepinephrine concentrations in the medial preoptic area and arcuate nucleus // *Brain Res. Bull.*— 1995.— Vol. 38, N 6.— P. 561–564.
51. Osterburg H.H., Telford N.A., Morgan D.G., Cohen-Becker I., Wise P.M., Finch C.E. Hypothalamic monoamines and their catabolites in relation to the estradiol-induced luteinizing hormone surge // *Brain Res.*— 1987.— Vol. 409, N 1.— P. 31–40.
52. Palm I.F., van der Beek E.M., Wiegant V.M., Buijs R.M., Kalsbeek A. Vasopressin induces a luteinizing hormone surge in ovariectomized, estradiol-treated rats with lesions of the suprachiasmatic nucleus // *Neuroscience.*— 1999.— Vol. 93, N 2.— P. 659–666.
53. Palm I.F., van der Beek E.M., Wiegant V.M., Buijs R.M., Kalsbeek A. The stimulatory effect of vasopressin on the luteinizing hormone surge in ovariectomized, estradiol-treated rats is time-dependent // *Brain Res.*— 2001.— Vol. 901, N 1–2.— P. 109–116.

54. *Plas-Roser S., Hassani M., Aran C.* The role of follicle-stimulating hormone (FSH) in combination with luteinizing hormone (LH) in oestrogen-induced ovulation during the oestrous cycle in the rat // *Acta Endocrinol.*— 1977 — Vol. 85, N 1 — P. 151–157.
55. *Ramirez D., Feder H., Sawyer C.* The role of brain catecholamines in the regulation of LH secretion: a critical inquiry // *Frontiers in Neuroendocrinology*. Vol. 8.— N.Y.: Raven Press, 1984 — P. 27–84.
56. *Rance N., Wise P.M., Selmanoff M.K., Barraclough C.A.* Catecholamine turnover rates in discrete hypothalamic areas and associated changes in median eminence luteinizing hormone-releasing hormone and serum gonadotropins on proestrus and diestrous day 1 // *Endocrinology*.— 1981.— Vol. 108, N 5.— P. 1795–1802.
57. *Rasmussen D.D.* Diurnal modulation of rat hypothalamic gonadotropin-releasing hormone release by melatonin in vitro // *J. Endocrinol. Invest.*— 1993 — Vol. 16, N 1.— P. 1–7.
58. *Rasmussen D.D.* The interaction between mediobasohypothalamic dopaminergic and endorphinergic neuronal systems as a key regulator of reproduction: an hypothesis // *J. Endocrinol. Invest.*— 1991.— Vol. 14, N 4.— P. 323–352.
59. *Reuss S., Hermes B., Fuchs E., Hiemke C.* Day- and night-time contents of monoamines and their metabolites in the medial preoptic area of the rat hypothalamus // *Neurosci. Lett.*— 1999.— Vol. 266, N 1.— P. 29–32.
60. *Ronnekleiv O.K., Kelly M.J.* Plasma prolactin and luteinizing hormone profiles during the estrous cycle of the female rat: effects of surgically induced persistent estrus // *Neuroendocrinology*.— 1988.— Vol. 47, N 2 — P. 133–141.
61. *Saeb-Parsy K., Lombardelli S., Khan F.Z. et al.* Neural connections of hypothalamic neuroendocrine nuclei in the rat // *J. Neuroendocrinol.*— 2000 — Vol. 12, N 7.— P. 635–648.
62. *Sarkar D.K., Minami S.* Diurnal variation in luteinizing hormone-releasing hormone and beta-endorphin release in pituitary portal plasma during the rat estrous cycle // *Biol. Reprod.*— 1995.— Vol. 53, N 1.— P. 38–45.
63. *Scarbrough K., Wise P.M.* Diurnal rhythmicity of norepinephrine activity associated with the estradiol-stimulated luteinizing hormone surge: effect of age and long-term ovariectomy on hemispheric asymmetry // *Biol. Reprod.*— 1991 — Vol. 44, N 5.— P. 769–775.
64. *Sellix M.T., Freeman M.E.* Circadian rhythms of neuroendocrine dopaminergic neuronal activity in ovariectomized rats // *Neuroendocrinology*.— 2003.— Vol. 77, N 1 — P. 59–70.
65. *Trentini G.P., Genazzani A.R., Criscuolo M. et al.* Melatonin treatment delays reproductive aging of female rat via the opiate system // *Neuroendocrinology*.— 1992.— Vol. 56, N 3.— P. 364–370.
66. *van der Beek E.M.* Circadian control of reproduction in the female rat // *Prog. Brain Res.*— 1996.— Vol. 111.— P. 295–320.
67. *Walker R.F.* Melatonin:serotonin interaction during termination of the LH surge in rats // *Prog. Clin. Biol. Res.*— 1982.— Vol. 92.— P. 167–176.
68. *Weiland N.G., Wise P.M.* Diurnal rhythmicity of beta-1- and beta-2-adrenergic receptors in ovariectomized, ovariectomized estradiol-treated and proestrous rats // *Neuroendocrinology*.— 1989 — Vol. 50, N 6.— P. 655–662.
69. *Weiland N.G., Wise P.M.* Estrogen alters the diurnal rhythm of alpha 1-adrenergic receptor densities in selected brain regions // *Endocrinology*.— 1987.— Vol. 121, N 5.— P. 1751–1758.
70. *Wiegand S.J., Terasawa E., Bridson W.E., Goy R.W.* Effects of discrete lesions of preoptic and suprachiasmatic structures in the female rat. Alterations in the feedback regulation of gonadotropin secretion // *Neuroendocrinology*.— 1980.— Vol. 31, N 2.— P. 147–157.
71. *Wise P.M., Kashon M.L., Krajnak K.M. et al.* Aging of the female reproductive system: a window into brain aging // *Recent Prog. Horm. Res.*— 1997.— Vol. 52.— P. 279–303.
72. *Wise P.M., Smith M.J., Dubal D.B., Wilson M.E., Krajnak K.M., Rosewell K.L.* Neuroendocrine influences and repercussions of the menopause // *Endocr. Rev.*— 1999.— Vol. 20, N 3.— P. 243–248.
73. *Zisapel N., Egozi Y., Laudon M.* Circadian variations in the inhibition of dopamine release from adult and newborn rat hypothalamus by melatonin // *Neuroendocrinology*.— 1985.— Vol. 40, N 2.— P. 102–108.

ROLE OF BIO-GENIC AMINES FOR THE HYPOTHALAMIC REGULATION OF REPRODUCTIVE FUNCTION

Arutiunian A.V., Kerkeshko G.O.,
Stepanov M.G., Korenevskiy A.V.,
Aylamazian E.K.

■ **The summary:** The present review is dedicated to monoaminergic systems involved in hypothalamic regulation of reproduction, as well as to the role of the systems in GnRH synthesis and secretion regulation. Data are presented on the ovarian steroid hormones, the suprachiasmatic nuclei of the hypothalamus, in which the central oscillator of a mammalian organism's diurnal rhythms is located, and on the pineal hormone melatonin involved in formation of reproductive cycles. Both own results and literature data referring to the role of diurnal rhythms of the activity of monoaminergic systems of the hypothalamus in the central regulation of reproduction are discussed.

■ **Key words:** biogenic amines, hypothalamus, diurnal rhythms, suprachiasmatic nuclei, melatonin, reproductive cycles

С.В. Юренева

Отделение гинекологической
эндокринологии,
Научный центр акушерства,
гинекологии и перинатологии РАМН,
Москва

ОСТЕОПРОТЕГЕРИН И ЕГО ЛИГАНДЫ В РЕГУЛЯЦИИ КОСТНОЙ РЕЗОРБЦИИ: ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ ЭСТРОГЕНДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЯХ

■ В статье представлены сформулированные на основе проведенных в последние годы экспериментальных исследований современные представления о роли системы OPG–RANK–RANKL в местном паракринном механизме регуляции процессов остеокластогенеза и костной резорбции. Приводятся результаты первых клинических исследований прогностической значимости определений OPG для оценки выраженности нарушений в костном метаболизме при эстрогендефицитных состояниях, а также данные об использовании OPG — в качестве антирезорбтивного агента при лечении постменопаузального остеопороза.

Введение

В механизмах контроля костного метаболизма в последние годы отводится большое внимание местным факторам, обеспечивающим передачу сигналов со стороны системных (гормональных) и других регуляторов на клетки, участвующие в костном ремоделировании. При этом большой интерес исследователей привлекает влияние этих факторов на межклеточные взаимодействия, обеспечивающие поддержание нормального гомеостаза в костной ткани, что имеет целью уточнение патогенетических механизмов, приводящих к развитию остеопороза, и к поиску новых подходов к его терапии.

Следует отметить, что составляющие системы OPG–RANK–RANKL имеют много синонимов, что нередко затрудняет сравнительный анализ сообщений разных авторов об их эффектах. Между тем уточнение структуры и механизма действия OPG показывает, что этот белок оказывается идентичным факторам OCIF, TR-1, FDCR-1 [14, 24, 25, 28, 30]. Аналогичным образом одним и тем же поверхностным рецептором остеокластов являются RANK и ODAR [11], а рецептор предшественников остеобластов RANKL идентичен ODF, SOFA, TRANCE, OPGL [12, 15, 21, 27]. Причиной указанных терминологических расхождений является то, что неречисленные факторы были открыты и начали изучаться практически одновременно в разных лабораториях, использовавших собственные обозначения. Поэтому некоторые специалисты [23] считают целесообразным «стандартизовать» семантические подходы при указании одних и тех же субстанций, т.е. предлагают использовать названия OPG–RANK–RANKL, отказавшись от дублирующих терминов. С учетом этих предложений, поддерживаемых и президентским комитетом, утвержденным Американским Обществом по изучению костного и минерального обмена (ASBMR — American Society for Bone and Mineral Research), в своем последующем изложении мы придерживаемся этих рекомендаций, т.е. используем именно термины OPG–RANK–RANKL.

Взаимодействия между составляющими системы RANK–RANKL–OPG в процессе регуляции костного ремоделирования

RANK, RANKL. При активации остеокластогенеза, провоцируемого теми или иными отклонениями системной гормональной регуляции (например, при повышении концентрации паратгормона) и иными причинами, усиливается взаимодействие между поверхностными рецепторами RANK и RANKL, экспрессируемыми, соответственно, предшественниками остеокластов (ОК) и стромальными остеобластами (ОБ). Интенсивное взаимодействие указанных рецепторов ОБ и предшественников ОК всегда происходит лишь после предварительной активации образования RANKL на фоне перmissive действия макрофагального колониестимулирующего фактора (M-CSF) [15].

Возрастание RANKL и его взаимодействие с RANK приводит к каскадным геномным трансформациям в костно-мозговых предшественниках ОК, превращающихся последовательно в преостеокласты и зрелые активные ОК, осуществляющие интенсивную резорбцию костной ткани [5, 7, 15]. При этом одновременно регистрируется торможение апоптоза зрелых ОК [7]. Введение мышам RANKL уже к концу первых суток сопровождается гиперкальциемией, а к концу третьих — заметной потерей костной массы [15].

OPG. Механизм действия OPG состоит в том, что белок, образуемый остеобластами и клетками стромы, является своего рода «ловушкой» для остеобластных рецепторов RANKL. Взаимодействие OPG с RANKL лишает последние способности связываться с RANK-рецепторами предшественников остеокластов и осуществлять стимуляцию процесса остеокластогенеза. Таким образом, OPG является фактором, ингибирующим взаимодействие RANK с RANKL. Это, в свою очередь, обуславливает выраженный антирезорбтивный эффект, ассоциируемый с ослаблением процессов дифференцировки, созревания и активации зрелых ОК [10].

OPG был открыт в 1997 году сразу в трех лабораториях. Анализ его структуры показал, что он относится к гликопротеинам и обладает особенностями, позволяющими отнести его к семейству рецепторов фактора некроза опухоли — TNF [20]. Биологическая активность OPG была первоначально изучена на трансгенных мышах, у которых его образование интенсивно осуществлялось в печени. У таких мышей отмечалось развитие остеонетроза (резкого увеличения минеральной плотности) в бедренных костях и позвоночнике, что было связано с заметным уменьшением числа остеокластов без снижения численности их макрофагальных предшественников. Было также установлено, что в экспериментах *in vitro* добавление OPG в микст-культуру гемопоэтических и стромальных клеток сопровождалось дозозависимым угнетением образования остеокластов в присутствии «классических» стимуляторов остеокластогенеза, включая $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, паратгормон, простагландины E_2 и интерлейкин-11. В опытах *in vivo* подкожное введение этого фактора нелинейным мышам увеличивало у них костную массу [20].

Наоборот, у мышей с дефицитом OPG отмечалось раннее развитие остеопороза на фоне увеличения числа остеокластов, а также кальцификация аорты и ренальных артерий [16, 21]. Введение OPG оказывалось эффективным методом предотвращения таких осложнений [21].

Хотя OPG и образуется остеобластами, тем не менее его способны экспрессировать не только они, но еще и другие типы клеток, причем не только костной, но и других тканей, включая аорту и крупные артерии [11]. Вероятно с этим можно связать локальную кальцификацию в них при дефиците OPG [2].

Заслуживает внимания, что в настоящее время предметом интенсивных исследований являются не только эффекты OPG на костный метаболизм, но и его роль в дифференцировке и регуляции активности Т- и В-лимфоцитов [12], а также в процессах апоптоза в самых различных тканях [8, 23].

Таким образом, многие причинные факторы, способствующие аномальному доминированию резорбции над формированием костной ткани, например, избыток паратгормона, витамина D_3 , простагландинов E_2 , интерлейкина-11 [10, 23] или системная терапия глюкокортикоидами [4, 26] активируют остеокластогенез путем как блокады продукции OPG, так и за счет стимуляции образования RANKL. Эти данные способствовали формулированию гипотезы о том, что активность про- и антирезорбтивных агентов предопределяет уровни RANKL и OPG, финальное «конвергентное» соотношение которых собственно и контролирует степень остеокластной дифференцировки, активации и апоптоза [10].

Перспективы использования OPG в диагностике и терапии остеопороза, ассоциируемого с гипозэстрогенным состоянием

Обобщение результатов экспериментальных исследований *in vitro* позволило некоторым специалистам выдвинуть предположение, что остеопороз на фоне эстрогендефицитных состояний также развивается вследствие ослабления образования OPG, сочетающегося с усиленной экспрессией RANKL [9, 19, 20, 22]. Это стимулировало проведение клинических исследований, направленных, во-первых, на оценку диагностической значимости определений OPG в целях характеристики активности течения остеопоротического процесса и, соответственно, для прогнозирования вероятности переломов, и во вторых, для уточнения терапевтического потенциала OPG, используемого в качестве антирезорбтивного средства у больных с постменопаузальным остеопорозом (ПМО).

OPG как прогностический фактор вероятности переломов при постменопаузальном остеопорозе. По данным А. Fahrleitner и соавт. [6] у женщин с остеопорозом и имевшими место спонтанными переломами уровень OPG сос-

тавляет 57 ± 8 pg/ml против 97 ± 10 pg/ml ($p < 0,01$) у женщин того же возраста без переломов. На этом основании указанными исследователями делается заключение о том, что у пациенток с остеопорозом снижение концентрации OPG связано с возрастанием риска переломов, т.е. определение OPG может быть использовано для прогнозирования данного осложнения. Другие авторы [17], наоборот, указывают что OGP оказывается повышенным при быстро прогрессирующем остеопорозе, сопровождающемся увеличением вероятности переломов. Возрастание OPG у больных с ускоренной потерей костной ткани рассматривается этими исследователями как компенсаторная реакция, направленная на торможение избыточной активности остеокластов.

Отдельные специалисты [18], однако, весьма скептически относятся к клинической значимости определений OPG для прогнозирования вероятности переломов при постменопаузальном остеопорозе. По их наблюдениям, даже успешная терапия постменопаузального остеопороза эстрогенами (констатируемая при нормализации концентраций важнейших маркеров костного ремоделирования) не отражается на уровне OPG, остающемся стабильно повышенным. Это означает, что определения OPG в крови не позволяют прогнозировать вероятность переломов при остеопорозе и объективно отразить эффективность антирезорбтивной терапии. Однако указанными авторами отмечается, что поскольку сами технические методы определения OGP пока еще далеки от совершенства, вряд ли сегодня можно сделать окончательное заключение о значимости регистрируемых отклонений OPG для прогнозирования связанных с остеопорозом переломов и для оценки результатов лечения подобно тому, как это практикуется с использованием определений маркеров костного ремоделирования типа пиридинолина, дезоксипиридинолина и др. Во многом это связано с тем, что OPG образуется не только в костной ткани [11] и поэтому его колебания в крови могут быть обусловлены теми или иными процессами, вообще не имеющими отношение к костному ремоделированию. То есть вопрос о том, насколько специфично общий уровень OPG в крови отражает состояние именно костного гомеостаза пока остается открытым.

OPG как потенциальное терапевтическое средство при лечении постменопаузального остеопороза. В оригинальных исследованиях по изучению биологической активности OPG было обнаружено, что OPG обладает костнопротективным действием у овариэктомированных крыс, использовавшихся в качестве модели постменопаузального остеопороза. Было пока-

зано, что OPG был столь же эффективен как антирезорбтивный агент, как и бисфосфонат памидронат [19]. Имеются сообщения о клиническом использовании OPG. В рандомизированном, двойном слепом, плацебоконтролируемом исследовании, включавшем 52 женщины в постменопаузе изучалась антирезорбтивная активность, переносимость и безопасность OPG [3]. В публикации P.J. Bekker и соавт. [3] сообщается, что единственная инъекция OPG (3 мг/кг) уменьшала экскрецию маркера резорбции N-телопептида на 80 % через пять дней после введения, причем его уровень оставался стабильно пониженным в течение еще 4 недель. Переносимость препарата была хорошей. Эти данные продемонстрировали очевидную антирезорбтивную активность OPG у больных с ПМО. Однако, по заключению самих авторов, пока остается неясным, как длительно следует проводить такое лечение и насколько оно окажется эффективным по влиянию на абсолютные значения МПКТ и на частоту ассоциируемых с остеопорозом переломов.

Таким образом, несмотря на успехи экспериментальных исследований *in vitro* в изучении роли OPG как антирезорбтивного агента, из-за крайне малого числа клинических наблюдений пока еще не представляется возможным достаточно объективно оценить его терапевтический и диагностический потенциал. Вполне очевидно, что для решения этого вопроса потребуются не только масштабные, но и многолетние исследования, сопоставимые с теми, которые были проведены при уточнении многих технических деталей, связанных с тактикой использования эстрогенов, бисфосфонатов и других средств, применяемых сегодня для профилактики и терапии постменопаузального остеопороза.

Литература

1. Шварц Г.Я. Фармакотерапия остеопороза (лекарственные средства для лечения и профилактики) // М.: Медицинское формационное агентство, 2002. — 368 с.
2. Barengolts E.I., Berman M., Kukreja S.C. et al. Osteoporosis and coronary atherosclerosis in asymptomatic postmenopausal women // *Calcif Tissue Int*, 1998. — P. 62, 209–213.
3. Bekker P.J., Holloway D., Nalanishi A. et al. Osteoprotegerin (OPG) has potent and sustained anti-resorptive activity in postmenopausal women // *J. Bone Miner Res*, 1999; 14(Suppl 1): S.180.
4. Bornesfalk E., Dahlen I., Johannsson G. et al. Serum levels of osteoprotegerin: effect of glucocorticoids and growth hormone // *Bone*, 1998; 23(Suppl 1): S.486.
5. Burgess T.L., Qian Y., Kaufman S. et al. The ligand for osteoprotegerin (OPGL) directly activates mature osteoclasts // *J Cell Biol*, 1999; 145:527–538.
6. Fahrleitner A., Dobnig H., Leb G. et al. Osteoprotegerin serum levels in women: influence of age, bone mass, bone turnover and fracture status // *Osteoporosis Int*, 2002; 13 (Suppl.1): P. 161MO.

7. Fuller K., Wong B., Fox S. *et al.* TRANCE is necessary and sufficient for osteoblast-mediated activation of bone resorption in osteoclasts // *J. Exp. Med.*— 1998; 188: 997–1001.
8. Hofbauer L.C. Osteoprotegerin ligand and osteoprotegerin: novel implications for osteoclast biology and bone metabolism // *Eur. J. Endocrinol.* 1999; 141:195–210.
9. Hofbauer L.C., Khosla S., Dunstan C.R. *et al.* Estrogen stimulates gene expression and protein production of osteoprotegerin in human osteoblastic cells // *Endocrinology*, 1999; 140: 4367–4370.
10. Hofbauer L.C., Khosla S., Dunstan C.R. *et al.* The roles of osteoprotegerin and osteoprotegerin ligand in the paracrine regulation of bone resorption // *J. Bone Miner Res.* 2000; 15: 2–12.
11. Hsu H., Lacey D.L., Dunstan C.R. *et al.* Tumor necrosis factor receptor family member RANK mediates osteoclast differentiation and activation induced by osteoprotegerin ligand // *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999; 96: 3540–3545.
12. Kong Y.Y., Yoshida H., Sarosi I. *Et al.* OPGL is a key regulator of osteoclastogenesis, lymphocyte development and lymph-node organogenesis // *Nature*, 1999; 397:315–323.
13. Kostenuik P.J., Shalhoub V. Osteoprotegerin: a physiological and pharmacological inhibitor of bone resorption // *Curr Pharm Design.*— 2001.— Vol. 7.— P. 613–635.
14. Kwon B.S., Wang S., Udagawa N. *et al.* TR-1, a new member of the tumor necrosis factor receptor superfamily, induces fibroblast proliferation and inhibits osteoclastogenesis and bone resorption // *FASEB J.*— 1998; 12: 845–854.
15. Lacey D.L., Timms E., Tan H.L. *et al.* Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation // *Cell.*— 1998; 93: 165–176.
16. Mizuno A., Amizuka N., Irie K. *et al.* Severe osteoporosis in mice lacking osteoclastogenesis inhibitory factor/osteoprotegerin // *Biochem Biophys Res Commun.*— 1998; 247: 610–615.
17. Riggs B.L., Melton, III L.J., Atkinson E.J. *et al.* Evidence the postmenopausal women with vertebral fractures due to type I osteoporosis have enhanced responsiveness of bone to estrogen deficiency // *Osteoporosis Int.*— 2002; 13 (Suppl 1): P-33MO.
18. Rogers A., Pereda C.A., Naylor K.E. *et al.* Absence of a change in circulating levels of osteoprotegerin in response to subcutaneous estradiol implant in postmenopausal women // *Osteoporosis Int.*— 2002; 13(Suppl 1): P-328MO.
19. Schevde N.K., Bendixen A.C., Maruyama M. *et al.* Estrogen inhibits RANKL stimulated osteoclastogenesis in isolated murine myeloid progenitors and the monocyte-macrophage cell line RAW 264-7 // *J. Bone Miner Res.* 1999; 14 (Suppl 1): S.150.
20. Simonet W.S., Lacey D.L., Dunstan C.R. *et al.* Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density [see comments] // *Cell.*— 1997; 89: 309–319.
21. Solari F., Jurdic P. Nouveaux concepts sur l'origine des osteoclastes: relation avec les macrophages normaux et inflammatoires // *Medicine/Sciences.*— 1997; 13: 1285–1293.
22. Srivastava S.K., Weitzmann M.N., Chaudhari L.R. *et al.* Estrogen decreases the responsiveness osteoclast precursors to OPGL by down regulating OPGL induced JNK activity // *J. Bone Miner Res.*— 1999; 14 (Suppl 1): S.177.
23. Suda T., Takahashi N., Udagawa N. *et al.* Modulation of osteoclast differentiation and function by the new members of the tumor necrosis factor receptor and ligand families // *Endocr Rev.*— 1999; 20: 345–357.
24. Tan K.B., Harrop J., Reddy M. *et al.* Characterization of a novel TNF-like ligand and recently described TNF ligand and TNF receptor superfamily genes and their constitutive and inducible expression in hematopoietic and non-hematopoietic cells // *Gene.*— 1997; 204:35–46.
25. Tsuda E., Goto M., Mochizuki S. *et al.* Isolation of a novel cytokine from human fibroblast that specifically inhibits osteoclastogenesis // *Biochem Biophys Res Commun.*— 1997; 234:137–142.
26. Vidal N.O., Brandstrom H., Jonsson K.B. *et al.* Osteoprotegerin mRNA is expressed in primary human osteoblast-like cells: down regulation by glucocorticoids // *J. Endocrinol.*— 1998; 159:191–195.
27. Wong B.R., Josier R., Choi Y. TRANCE is a TNF family member that regulates dendritic cell and osteoclast function // *J. Leukoc Biol.*— 1999; 65: 715–724.
28. Yasuda H., Shima N., Nakagawa N. *et al.* Identity of osteoclastogenesis inhibitory factor (OCIF) and osteoprotegerin (OPG): a mechanism by which OPG/OCIF inhibits osteoclastogenesis in vitro // *Endocrinology.*— 1998; 139: 1329–1337.
29. Yasuda H., Shima N., Nakagawa N. *et al.* Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL // *Proc Natl Acad Sci USA.*— 1998; 95: 3597–3602.
30. Yun T.J., Chaudhary P.M., Shu G.L. OPG/FCR-1, a TNF receptor family member, is expressed in lymphoid cells and is up-regulated by ligating CD40 // *J. Immunol.*— 1998; 161: 6113–6121.

OSTEOPROTEGERIN AND ITS LIGANDS FOR REGULATING THE OSTEOCLAST RESORPTION: EXPERIMENTAL AND CLINICAL APPLICATION ASPECTS UNDER ESTROGEN DEFICIENCY CONDITIONS

Yureneva S.V.

■ **The summary:** Modern conceptions concerning the role of OPG-RANK-RANKL system in a local paracrine mechanism of the regulation of osteoclastogenesis and osteal resorption processes are presented in this article. Here, results of the first clinical researches of prognostic signification of ORG determinations for estimating disruption manifestations in osteal metabolism under estrogen deficiency conditions as well as data on the OPG use as an anti-resorbable agent at the treatment of post-menopausal osteoporosis.



Э.К. Айламазян¹, Ю.В. Цвелев²

Научно-исследовательский институт
акушерства и гинекологии
им. Д.О. Отта РАМН¹,
Кафедра акушерства и гинекологии
им. А.Я. Красовского
Военно-медицинской академии²;
Санкт-Петербург

МЕДИЦИНСКАЯ ЭТИКА, ДЕОНТОЛОГИЯ И ЮРИДИЧЕСКОЕ ПРАВО В РАБОТЕ АКУШЕРА-ГИНЕКОЛОГА

■ Авторами поставлены и предлагаются к обсуждению ряд конкретных вопросов, касающихся медицинской этики и деонтологии в работе акушеров-гинекологов.

■ **Ключевые слова:** медицинская этика, биоэтика, деонтология, юридическое право, защита прав пациентов

История медицинской этики, моральных обязательств врача по защите здоровья пациентов насчитывает тысячелетия и берет начало от древнеиндийской медицинской этики Самихита, японского медицинского кодекса Ри-Шу и греческой клятвы Гиппократова. Одновременно с такими важными, хотя и нерешенными проблемами, как аборт, бесплодие в семье и контрацепция, появились и новые, которые связаны с искусственным оплодотворением, трансплантацией органов, генной инженерией и др. Проблема медицинской этики сегодня властно вмешивается в повседневную практику акушеров-гинекологов и неонатологов [1, 4, 6], но четкие этические и юридические положения по ряду направлений еще не сформировались. Внедрение в последние десятилетия в медицину научно-технических достижений обогатило ее фантастическими возможностями в области репродукции человека. Одновременно с этим феноменом возникли новые неожиданные проблемы медицинского, морально-этического, социального и теологического характера, к которым еще не готовы ни общество, ни представители медицины.

Термины «медицинская этика», «биоэтика» и «этика политики здравоохранения» появляются все чаще и обычно в достаточно противоречивом контексте. Вероятно, было бы полезно дать несколько определений.

Здоровье — состояние полного физического, нравственного и социального благополучия, а не просто отсутствие болезни или недуга.

Этика — ряд принципов нравственного поведения, регулирующих действия отдельной личности или профессиональной группы, или же взгляды, лежащие в основе таких принципов.

Медицинская этика охватывает этические принципы, которыми должны руководствоваться медицинские работники. Медицинская этика возлагает на врача определенные обязательства перед пациентом, в равной степени, как и перед своими коллегами.

Биоэтика — термин, используемый для отделения традиционной медицинской этики от этических вопросов, возникающих вследствие развития современной биологии и медицины.

Этика политики здравоохранения затрагивает этические вопросы, относящиеся к организации, финансированию и предоставлению медицинской помощи.

Уважаемые коллеги! В статье, которая предлагается Вашему вниманию и которая, возможно, положит начало дискуссии на основании анализа возникших проблем и собственного опыта

нами поставлены и предлагаются к обсуждению ряд конкретных вопросов, касающихся в первую очередь медицинской этики и деонтологии в работе акушеров-гинекологов, неонатологов, анестезиологов и других специалистов, связанных единой задачей — оказания в полном объеме качественной медицинской помощи женщине, плоду и новорожденному.

Основная цель настоящей статьи — привлечь внимание коллег к проблемам гражданско-правовой и уголовной ответственности медицинских работников при радикально изменившейся правовой системе в России.

Сложность рассматриваемой проблемы связана с несколькими обстоятельствами. Прежде всего, особой значимостью для России ухудшения репродуктивного здоровья женщин, поскольку переход к рыночной экономике и обусловленные им социально-экономические проблемы оказали негативное влияние на многие аспекты семьи, материнства и детства. Современное состояние репродуктивного здоровья характеризуется низкой рождаемостью, снижающимся уровнем общего здоровья подростков, ростом соматической патологии у беременных женщин, относительно низким (около 30 %) уровнем физиологических родов и возрастающим числом больных детей. Причем в структуре заболеваемости новорожденных нарастает доля врожденной патологии, приводящей в дальнейшем к инвалидизации детей.

Существующая служба охраны материнства и детства не обеспечивает высокий качественный уровень медицинской помощи беременным, особенно групп высокого риска, а ее материально-техническое оснащение не адекватно современным требованиям. Подтверждением сложившегося положения служат относительно высокие (в 1,5–2 раза выше, чем в экономически развитых странах Европы и Северной Америки) показатели материнской и перинатальной смертности.

В структуре материнской смертности ведущими причинами являются аборт, кровотечения и гестоз. При этом около 40 % случаев смертности женщин предотвратимы. Несмотря на положительную динамику перинатальных потерь в России (1997 г. — 15,8%; 2001 г. — 12,8%), одним из важных условий безопасного материнства является адекватная организация перинатальной помощи с внедрением современных медицинских технологий, созданием перинатальных центров.

Невозможно также не учитывать, что в настоящее время государство не способно обеспечить соответствующий уровень финансирования здравоохранения и оплату труда медицинских работников. В условиях общего ухудшения состояния здоровья вопреки ст. 41 Конституции

Российской Федерации, гарантирующей бесплатное оказание медицинской помощи в государственных и муниципальных лечебно-профилактических учреждениях, в последние годы все более устойчивый и необходимый характер приобретает коммерциализация, направленная на привлечение личных средств пациентов для приобретения лекарственных средств и предметов медицинского назначения, взимание платы за прием к врачу, выполнение различных анализов и выдачу справок. При оплате пациентом медицинских «услуг», оказываемых государственными медицинскими учреждениями в системе ОМС, возможны злоупотребления со стороны администрации, в части завышения требуемых сумм. Кстати, именно с появлением платной медицинской помощи особое распространение и смысл приобретает термин «медицинские услуги», подменяющий истинное содержание нашей деятельности — оказание медицинской помощи больному, а не услуг клиенту.

Из материалов итоговой коллегии Минздрава РФ от 18 марта 2003 г. следует, что удовлетворенность населения качеством медицинской помощи, по данным социологических опросов, является довольно низкой. В начале 90-х годов половина населения была не удовлетворена качеством оказываемой медицинской помощи. В последние годы число таких лиц увеличилось до 70 %. В то же время стоимость медицинской помощи возросла в 3 раза.

В первой части ст. 30 «Основ законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан», введенных в действие в 1993 году, говорится о том, что при обращении за медицинской помощью и ее получении пациент имеет право на «уважительное и гуманное отношение со стороны медицинского и обслуживающего персонала» [7]. Не уменьшая роли и значения трудной, ответственной и благородной медицинской профессии, мы встречаемся не только с низкопрофессиональной медицинской помощью, но и с невнимательным, а порой и бездушным отношением медицинских работников. Именно это часто является основанием для исковых заявлений от граждан нередко является нарушение именно взаимоотношений врача с больным человеком, низкая культура медицинского персонала. Например, известно, что мотивами присутствия мужа и других лиц при родах являются не только поддержка (49,4%), но и контроль за действиями медицинского персонала (23,5%) [12]. Кстати, по поводу партнерства в родах имеется масса нерешенных вопросов, ибо отсутствуют данные об отдаленных последствиях для семьи присутствия мужа во время родов.

В современном мире врачи вынуждены оттаивать высокое предназначение медицинской

профессии, не допуская, чтобы она сводилась к простому «ремонту биологической человеческой машины» или оказанию «медицинских услуг». Искусство врачевания предполагает наличие у врача не только глубоких всесторонних знаний и опыта, но и таких качеств как чуткость, сострадание, готовность понять психологию больного человека и оказать ему помощь, используя как весь арсенал современных лечебных средств, так и психотерапевтическое воздействие. Ключевыми факторами успеха врачебной деятельности, на наш взгляд, остаются профессионализм, бескорыстие и доброта. Как удается сохранить эти качества акушеру-гинекологу? Какими индивидуальными качествами должен обладать детский гинеколог? Акушерство сегодня по-прежнему наука и искусство или становится примитивной хирургией? Как обеспечить в работе с анестезиологами и неонатологами постоянный деловой контакт, а не бессмысленное выяснение отношений при ответе на вопрос: «Кто виноват?»

До сих пор попытки увязать оплату труда с объемом и качеством медицинской помощи в России сводятся в основном к штрафным санкциям на основании экспертизы медицинской документации, то есть носят преимущественно административный характер. В то же время последнее десятилетие ознаменовано в мировой экономике принципиальным изменением системы мотивации (переход от поиска и наказания провинившихся к стимулированию выявления и решения существующих проблем). Это заставляет все более остро ставить вопрос о том, что систему оплаты медицинских работников и единую тарифную сетку, регламентирующую заработок медиков, необходимо дополнить системой материального стимулирования с учетом объема, сложности, эффективности и качества выполняемой работы. Создание гибких стимулирующих систем оплаты труда, позволяющих выше оплачивать лучший труд, удерживать хороших специалистов и стимулировать достижение определенных результатов, становится возможным с изменением системы финансирования, то есть с введением медицинского страхования.

Стремительно растет количество исковых заявлений от граждан к медицинским организациям в целях возмещения физического и морального вреда, причиненного жизни и здоровью, а также убытков вследствие некачественной медицинской помощи. Действительно, в современных условиях упущения в работе и «неправильные действия медицинского персонала могут быть основанием не только для морального осуждения и общественного порицания, но и для привлечения врача или иного медицинского работника к раз-

личным видам юридической ответственности. Следовательно, знание своих прав, обязанностей и ответственности является исходной предпосылкой любой медицинской деятельности. Следование законам, специальным правилам и иным нормативным требованиям является одной из важных гарантий от ошибок, столь часто, к сожалению, встречающихся в медицинской практике» [9].

Диагностические затруднения, упущения и промахи — элементы практической работы врача. Ошибки допускают как начинающие специалисты, не имеющие серьезных профессиональных навыков, так и опытные клиницисты. При этом, как правило, они возникают из-за необоснованного отступления от основных принципов диагностики или техники хирургического вмешательства, реже из-за недостаточной квалификации. Однако нельзя не отметить, что ошибки и дефекты, особенно в хирургической деятельности, нередко связаны с такими субъективными факторами, как самоуверенность, а в других случаях — со стереотипным и шаблонным подходом к нестандартной хирургической или акушерской ситуации, боязнью личной ответственности. Какие же наиболее частые причины и основания для возможных претензий?

В условиях резко изменившейся профессиональной деятельности медицинских работников возрастает необходимость ее четкой правовой регламентации. По мнению Н.Д. Подобед (2002), «в результате происшедших перемен в правовой сфере при общей гуманизации в отношении бытовой преступности медицинские работники стали более не защищенными от необоснованных исков. Можно сказать, что в России сегодня врач не востребован обществом (нищенская зарплата) и не защищен законами. Правоохранительные органы не готовы к ведению медицинских дел, не готовы к ним и адвокаты. Отсутствует механизм страхования профессиональной ответственности» [8]. Одновременно с этим для врачей в целом характерен низкий уровень правового представления о своей профессиональной деятельности и ответственности за правонарушения [2, 10].

В средствах массовой информации периодически появляются сомнительные рекомендации и даже материалы, носящие обвинительный характер по отношению к действиям врачей. Так, в последние годы получает распространение и поддержку дородовая подготовка супружеских пар с последующими «родами на дому», «мягкими родами в воде», которые часто проводятся не специалистами-акушерами, что приводит к тяжелым осложнениям здоровья роженицы и новорожденных. Результаты подобной помощи не анализируются и

не публикуются, хотя акушерам-гинекологам и неонатологам известны печальные последствия.

Следует признать, что обилие предложений от государственных и частных медицинских учреждений не всегда гарантирует положительного результата лечения, при этом пациент нередко рискует не только кошельком, но и своим здоровьем. Деятельность частных медицинских учреждений не подотчетна городским комитетам здравоохранения, а качество оказываемой ими помощи практически не контролируется. С этих позиций можно только приветствовать создание общероссийской общественной организации «Лига защиты прав пациентов». Но разве может способствовать формированию нормальных отношений между врачом и пациентом появление публикаций типа: «Как лечиться без ущерба для собственного здоровья? Как защитить себя от врача? Залечили...»

Наряду с указанными, на наш взгляд, основными проблемами в практической работе не менее важны и многие частные вопросы.

Современные медицинские технологии позволили ученым вмешиваться в тонкий и ранее являвшийся неприкосновенным процесс возникновения человеческой жизни. Однако вполне обоснованное беспокойство вызывает революция в генетике. Будет ли вводиться тестирование крови и картирование генов у новорожденных? Оправдано ли клонирование? Насколько реально появление спроектированных семей? В полной ли мере на практике используются возможности пренатальной генетической службы?

В репродуктологии нет единого взгляда на медицинские и правовые аспекты донорства яйцеклеток, суррогатное материнство. Заманчивые перспективы сулят эмбриональные стволовые клетки из доимплантационных зародышей человека, которые могут быть использованы для получения любых тканей, необходимых для заместительной терапии. Несомненно, использование эмбриональных клеток, а также трансплантация органов плода или новорожденного (фетотерапия) является перспективным методом лечения, но юридические стороны этой сложной проблемы разработаны еще не в полном объеме. Этично ли проведение научных экспериментов на эмбрионе человека? Допустимо ли использование человеческих эмбрионов для целей биотехнологии, а затем и для клинического применения их тканей? Какова реальная значимость этических комитетов в признании и обеспечении прав «внутриутробного пациента» в сфере проведения научных экспериментов и клинических испытаний на беременной? Сложные эти-

ческие вопросы для акушеров и неонатологов возникают при выполнении абортот, реанимации, интенсивной терапии и выхаживании новорожденных с очень низкой массой тела или при врожденных уродствах, не совместимых с жизнью, когда их умственное и физическое развитие в будущем явно не внушает оптимизма.

А.П. Зильбер считает: «Плод с момента объективного установления его существования современными методами исследования должен считаться личностью, наделенной соответствующими правами... Мы должны приучать себя к мысли, что плод есть личность, хотя и неодушевленная. Между плодом и трупом в этом смысле есть сходство: их волеизъявление невозможно. Но есть и главное различие между ними: плод жив». В то же время, «когда диагностируется врожденное уродство, несовместимое с жизнью, то при информированном согласии матери и отца может быть выполнен аборт. Чтобы использовать органы и ткани такого эмбриона для фетотерапии и трансплантации требуется информированное согласие родителей на общих основаниях» [1]. Достаточно ли только информированного согласия родителей на использование тканей плода?

Среди разнообразных вопросов перинатального акушерства важное место занимает обоснованность возросшей частоты кесарева сечения. Оправдано ли, когда в некоторых клиниках страны этой операции подвергается каждая вторая беременная, а ее частота у пациенток после применения ЭКО, ИКСИ и др. технологий достигает 80–100%? Н.А. Жаркин считает, что «так же как и в проблеме с абортами, в условиях платных услуг кесарево сечение попало под прицел «дельцов» от акушерства, поскольку техническими средствами и в установленное время (в отличие от естественных родов) может удовлетворить «запрос клиента». В современной тенденции «кесарево сечение по желанию» можно увидеть и другую сторону: снижение профессионализма акушеров, а «при недостатке профессионального опыта, терпения, душевного сочувствия к роженице и ее рождающемуся ребенку решение об операции принимается легче» [3]. Так почему же желанию кесарево сечение так часто производится: беременной или неквалифицированного врача?

Нельзя не согласиться с мнением В.И. Краснопольского и Л.С. Логутовой: «Итогом чрезмерного увлечения кесаревым сечением явилось снижение акушерского профессионализма и квалификации акушеров в искусстве ведения родов. Для большинства молодых специалистов является неразрешимой задачей наложение акушерских пипцов, ведение родов при тазовом предлежании плода, поворот вто-

рого плода из двойни на ножку с последующим извлечением и т. д.» [5]. В то же время, как обоснованно считает Г.М. Савельева (2003), «создается впечатление, что не всегда оправданное отношение неонатологов, педиатров к детям, извлеченным путем влагалищных акушерских операций, приводит к тому, что акушеры боятся этих операций. Подобное обстоятельство, в свою очередь, привело к потере акушерской техники и неоправданной замене родоразрешающих операций на чрезвычайно травматичный для плода метод Кристеллера. Допустимо ли его использование?»

Этические и юридические вопросы нередко возникают при критическом состоянии больной или родильницы [1,4]. Кто ответственен за ее ведение? Каково значение и роль консультантов и консилиумов, на проведение которых дано неоспоримое право больной в соответствии со ст. 30, п. 4 «Основ законодательства по охране здоровья граждан Российской Федерации»? Хотя известно, что юридическая ответственность врачей определяется по принципу каждый отвечает за свои собственные действия и бездействие, чьи все-таки решения и помощь (хирурга или анестезиолога) при возникновении опасного для жизни осложнения являются обязательными для исполнения?

Редколлегия журнала, руководствуясь важностью названных и многих других вопросов по рассматриваемой проблеме, а также учитывая, что некоторые ее аспекты до последнего времени оставались вне поля зрения акушеров-гинекологов, считает необходимым приступить к их деловому обсуждению специалистами различного профиля. Надеемся, что совместное творческое рассмотрение конкретных «больных» вопросов этой проблемы акушерами-гинекологами и врачами других специальностей с участием юристов, адвокатов, администрации медицинских учреждений, страховых компаний сможет обеспечить полноценное обсуждение этой «скрытой» темы, получение практическими врачами дополнительной информации по неизвестным или спорным вопросам, помочь выбору правильных действий для обеспечения прав пациентов, защиты чести и достоинства врача.

Литература

1. Актуальные проблемы медицины критических состояний (МКС) / Под ред. проф. А.П. Зильбера. — Вып. 4. — Петрозаводск, 1997. — 184 с.
2. Балло А.М., Балло А.А. Права пациентов и ответственность медицинских работников за причиненный вред // СПб.: БиС, 2001.
3. Жаркин Н.А. Медико-социальные и этические проблемы операции кесарева сечения // Журн. практ. врача акушера-гинеколога. — 2002. — № 4 — С. 31–38.
4. Зильбер А.П., Шифман Е.М. Акушерство глазами анестезиолога // Петрозаводск: Издательство ПГУ, 1997. — 397 с.
5. Краснополяский В.И., Логутова Л.С. Альтернативное родоразрешение при наличии относительных показаний к кесареву сечению // Журн. акуш. и женск. бол. — 2000. — Т. XLIX. — Вып. 1. — С. 88–94.
6. Кулаков В.И., Вихляева Е.М., Савельева И.С. и др. Проблемы этики в репродуктологии человека // Акуш. и гин. — 2003. — № 5. — С. 3–5.
7. Основы законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан. Федеральный закон от 22 июля 1993 года № 5487-1 // Российская газета № 158. — 18.08.1993.
8. Подобед Н.Д. Правовые аспекты деятельности врача акушера-гинеколога (часть 1) // Журн. практ. врача акушера-гинеколога. — 2002. — № 1. — С. 37–41.
9. Попов В.Л., Попова Н.П. Правовые основы медицинской деятельности: Справочно-информационное пособие // Изд. 2-е. — СПб.: Деан, 1999.
10. Правовые основы здравоохранения в России // Под ред. Ю.Л. Шевченко — М.: ГЕОТАР, Медицина, 2000.
11. Савельева Г.М. Достижения и перспективы перинатальной медицины // Акуш. и гин. — 2003. — № 2. — С. 3–6.
12. Чернуха Е.А., Короткова Н.А. Партнерство в родах // Акуш. и гин. — 2003. — № 6. — С. 56–57.

MEDICAL ETHICS, DEONTOLOGY AND LEGISLATION AT THE OBSTETRICIAN-GYNECOLOGIST WORK

Aylamazian E.K., Tseliov Yu. V.

■ **The summary:** Authors put series of concrete questions concerning medical ethics and deontology at the obstetrician-gynecologist work and propose to discuss them.

■ **Key words:** medical ethics, bio-ethics, deontology, legislation, protection of patient rights

В.Г. Баласанян,
Г.Л. Микиртичан

ОСОБЕННОСТИ МЕДИЦИНСКОЙ ЭТИКИ В ДЕТСКОЙ ГИНЕКОЛОГИИ

Кафедра акушерства и гинекологии,
Педиатрическая медицинская академия,
Санкт-Петербург

■ Проведен комплексный анонимный социологический опрос детских гинекологов, их пациенток и матерей пациенток. Анкетирование показало, что не все опрошенные врачи правильно понимают и соблюдают принципы медицинской этики и деонтологии, касающиеся медицинской тайны, этики осмотра, информированного согласия и т. д. Это приводит к конфликтам с пациентками и их родителями, к неудовлетворенности оказанной медицинской помощью. Излагаются рекомендации по совершенствованию организационно-деонтологического аспекта службы детской гинекологии.

■ Ключевые слова: девочки, детская гинекология, медицинская этика

В современных условиях особую актуальность приобретают принципы соблюдения врачами профессионального мастерства и основ нравственности. Этика в равной мере применима к любой медицинской деятельности, которая в силу своей профессиональной принадлежности не может быть вне морали. Особое место среди медицинских дисциплин занимает детская гинекология, где тесно переплетаются медицинские и моральные проблемы, взаимоотношения личности и общества, репродуктивное и духовное здоровье подрастающего поколения.

Возникновение в разных странах массовых экологических движений, приверженность к нормам здорового образа жизни, предъявление более высоких требований к службам медицины и здравоохранения лишь некоторые проявления современных тенденций. В этих условиях изменились и взаимоотношения между врачом, пациентом и его родственниками, на которые влияют уровень образованности населения и возрастающее внимание к правам человека, в частности, к правам пациента. Весь этот комплекс обусловил дальнейшее развитие медицинской этики и появление интегрированной области — знаний биомедицинской этики (биоэтики), предметом исследований которой стали философские, моральные, теологические, социальные и правовые проблемы, рождающиеся по мере развития биологии и медицины. Термин «биоэтика» был введен известным американским онкологом-исследователем Р.В. Поттером в 1970 г. По его определению, биоэтика — это соединение биологических знаний и человеческих ценностей.

В применении к клинической медицине биоэтика включает в себя классическую медицинскую этику, возникшую тысячелетия назад, и простирается за ее пределы. Любая проблема биоэтики рассматривается исходя из ее основополагающих принципов: принципа автономии личности; принципа информирования пациента о состоянии его здоровья; принципа получения добровольного информированного согласия на любое медицинское вмешательство, в том числе экспериментальное; принципа конфиденциальности, принципа «не навреди»; принципа уважения достоинства и ценности жизни любого пациента; принципа социальной справедливости. Эти принципы, в той или иной степени, закреплены в таких документах как «Всеобщая декларация прав человека» (1948 г.), «Декларация прав ребенка» (1959 г.), «Конвенция ООН о правах ребенка» (1989 г.), в статьях «Основ законодательства РФ об охране здоровья граждан» (1993 г.) и других документах.

В практике детского гинеколога принципы биоэтики имеют специфические особенности, обусловленные тем, что ребенок — не достаточно зрелая личность, не обладающая полной автономией, чтобы обоснованно сформулировать свои предпочтения и защитить собственное благополучие. Родители или опекуны, как правило, являются участниками всех взаимоотношений врача с ребенком, наделены моральными и юридическими правами принимать те или иные решения касательно детей. Одна

ко «Основы законодательства...» предоставляют право несовершеннолетнему с 15 лет решать вопросы, касающиеся оказания ему медицинской помощи, самостоятельно.

Специфика работы детского гинеколога требует подчеркнуто точного соблюдения всех принципов медицинской этики. Пациентками детского гинеколога являются дети и подростки, в связи с этим он должен учитывать как анатомо-физиологические особенности их организма, так и возрастные психологические особенности. Часто работа детского гинеколога заключается не только в общении с пациенткой, но и с ее родителями, как правило, с матерью. А в отношении младших девочек все рекомендации врача адресуются матери. Поэтому врач непременно должен также учитывать индивидуальные особенности матери, ее образование, уровень культуры, заинтересованность в здоровье дочери и т.д. Посещение гинеколога даже для некоторых взрослых женщин представляет собой своеобразную стрессовую ситуацию, тем более для девочек и девушек-подростков. Особенно ответственно обращение детского гинеколога с впервые обратившейся к врачу юной пациенткой. Перед визитом к гинекологу девочки испытывают чувство стыдливости, страха неизвестности и боязнь боли при обследовании. Поэтому врач должен принимать во внимание всю гамму переживаний девочки.

К сожалению, сегодня врачам приходится сталкиваться с семьями с неудовлетворительным социально-экономическим положением, часть родителей — это психопатологические личности, страдающие алкоголизмом, наркоманией. Они не могут должным образом воспитывать и заботиться о здоровье своих детей. В этих условиях задачи детского гинеколога усложняются, ответственность неизмеримо возрастает. Отношение врача к пациентке независимо от ее социального положения, внешнего вида, чистоты тела и одежды, должно быть вежливым, доброжелательным, внимательным. Девочка может быть скованной, неохотно отвечать на вопросы врача, сопротивляться осмотру или наоборот, может вести себя вызывающе, даже быть грубой. В том и другом случае врач обязан не раздражаться, не осуждать свою юную пациентку, а попытаться всеми средствами завоевать ее доверие. Девочка должна поверить, что ей будет оказана необходимая помощь и сохранится в тайне все, что она расскажет врачу. Те же положения должны лежать и в основе взаимоотношений с родителями девочек.

Нарушение деонтологических правил детским гинекологом (недоброжелательность, равнодушие, императивный тон, причинение бо-

ли) травмирует психику девочки и формирует отрицательное отношение к осмотру гинекологом, которое может сохраниться на долгие годы. Одним из важнейших является вопрос профессиональных взаимоотношений детского гинеколога с девочкой и ее родителями. На всех этапах общения с пациенткой и родителями врач беседует с ними: знакомится, собирает анамнез, сообщает диагноз и прогноз, назначает и обсуждает методы лечения, режим и др. В связи с этим должны соблюдаться особые правила этики беседы.

Правильной формой обращения к родителям является обращение по имени-отчеству и исключительно на «Вы», к девочке следует обращаться по имени, к старшей возможно обращение на «Вы». 84,6% родителей младших девочек ответили, что врач обращался к их дочери по имени и 15,4% — по фамилии. Соответственно, к старшим девочкам по имени — 87,6% и по фамилии — 12,4%. Грубым нарушением правил деонтологии является обращение словом «больная». Разумеется, врач должен быть доброжелательным, внимательным, вежливым. Однако 16% опрошенных родителей девочек младшего возраста не сочли доброжелательным и внимательным отношение детского гинеколога к их дочери; только 76,4% старших девочек отметили доброжелательное отношение врача на амбулаторном приеме. Девочки старшего возраста, находившиеся на излечении в стационаре, более довольны отношением врача — 96,8%. Остальные подчеркнули недоброжелательность врача и даже его грубое отношение к ним. 42,3% девочек отметили грубое отношение медсестры. Данные показатели, особенно относящиеся к сестрам, можно оценить как серьезнейшее нарушение медицинской деонтологии.

Этика сбора анамнеза. Основой этики анамнеза является внимательное выслушивание и деликатная постановка вопросов детским гинекологом. 74,9% родителей младших девочек отметили, что врач всегда выслушивал все, что они хотели рассказать ему, 17,1% — иногда выслушивал и 8% — никогда полностью не выслушивал; родители старших девочек отметили, что в 89,9% случаев детский гинеколог всегда выслушивал их и только 10,1% — только иногда; ответов «никогда не выслушивал» не было.

Одним из показателей доверия к врачу является откровенность родителей и пациентов. Родителям был задан вопрос, откровенно ли они рассказывают врачу о возникновении болезни у своего ребенка, соблюдении им гигиены и нарушениях назначенного режима. Все родители младших девочек ответили, что они абсолютно откровенны с врачом. Родители старших

девочек чаще умалчивают о нарушениях режима — 11,9%; скрывают несоблюдение гигиены — 7,5% и не полностью откровенны в рассказе о возникновении болезни. 76,9% девочек старшего возраста написали, что они полностью откровенны с врачом, 19,2% — частично откровенны и 3,9% — неоткровенны с врачом.

Этика осмотра предполагает непричинение девочке излишних неприятных ощущений, особенно болевых, учет стыдливости детей, клиническую и деонтологическую обоснованность сложных инструментальных обследований. 40,3% опрошенных нами девочек ответили, что испытывали боль при обследовании. Понятно, что болевые ощущения не всегда зависят от манипуляций врача, здесь имеет значение и само заболевание, и степень чувствительности девочки. Так что однозначно оценить этот показатель сложно, но детским гинекологам надо учитывать, что большой процент девочек испытывает боль при осмотре, и проводить его надо наиболее щадящим методом. По ответам девочек выяснились реакции врачей на их жалобы, что они испытывают боль при осмотре: 41,7% врачей говорили девочкам, что это естественно и нормально; 19,5% просили девочку потерпеть; 30,6% успокаивали и старались не делать больно; 8,2% вообще не реагировали на жалобы.

В практике детского гинеколога встречаются случаи сопротивления девочки осмотру. Только 11,7% опрошенных врачей написали, что не встречались с этим явлением. Тактика врачей в этих случаях различна и зависит от состояния девочки, контакта с матерью. Положительным является то, что 90,6 из 100 ответивших врачей стараются найти подход, успокоить, добиться проведения исследования. Некоторые не осматривают девочку на данном приеме, а после беседы с ней и родителями назначают повторный прием (13,2%). 5,7 из 100 ответивших детских гинекологов не настаивают на осмотре, что вызывает недоумение, так как врач в этом случае практически не выполняет своей функции и тем самым не определяет точно заболевание.

В последние годы этическим правилом врачей всех специальностей является подробное информирование пациента или его законного представителя о сущности болезни, прогнозе, методе диагностики и лечения, а также связанных с ними возможных осложнениях. Все сведения должны быть предоставлены в доступной для понимания форме с учетом индивидуального пожелания родителей и девочки старшего возраста получить данные сведения (Основы законодательства РФ об охране здоровья граждан, статья 31). При предоставлении

информации врачи должны учитывать характер взаимоотношений между родителями и девочкой, степень компетентности матери. Если девочке менее 15 лет, врач дает полную информацию матери, а после 15 лет — должно учитываться мнение девочки, насколько она хочет информировать мать о своем состоянии. Оказалось, что полную информацию дают 34,2%, а 8,2% написали, что поступают в зависимости от ситуации.

Кроме того, выяснилось, насколько подробно информация о состоянии здоровья предоставляется девочке. 26,8% врачей ответили, что дают подробную информацию, 51,8% — в общих чертах, 19,6% — в зависимости от ситуации, характера и развития девочки, 1,8% — практически никакой информации. Обоснования предоставления полной информации были следующие: вызывает доверие и более серьезное отношение к выполнению рекомендаций. Предоставление информации только в общих чертах респонденты объяснили нежеланием пугать пациентку, неспособностью младших девочек понять информацию, инфантильностью и неграмотностью старших девочек.

Для врачей всегда является сложным сообщение неблагоприятного диагноза и прогноза. Исходя из современных требований, сообщать об этом надо, однако делать это надо тактично и деликатно, а в некоторых случаях «дозированно», постепенно. Наши исследования показали, что 33,8% врачей сразу сообщают матери неблагоприятный прогноз, 62,2% — постепенно и не сообщают 4%. Врачи, сообщающие прогноз сразу, обосновывают это тем, что с самого начала лечения родители должны помочь девочке серьезно относиться к болезни и совместно с врачом бороться за улучшение состояния, а также тем, что могут потребоваться углубленное обследование, дополнительные консультации, на которые необходимо своевременно получить согласие родителей и старшей девочки. Те, кто сообщает постепенно, написали, что надо подготовить родителей к восприятию неблагоприятного прогноза. При любой тактике сообщения прогноза, сразу или постепенно, необходимо это делать с учетом индивидуальных особенностей матери, всегда убедить в необходимости наблюдения и лечения.

С какого возраста и насколько подробно информировать девочку о неблагоприятном прогнозе? Однозначных рекомендаций дать нельзя. Но тем не менее врач обязан правильно сообщать неблагоприятный прогноз пациенткам с пятнадцатилетнего возраста. До 15 лет сообщение матери неблагоприятного прогноза должно быть обязательным, за исключением случаев ее неадекватного поведения. Прежде

всего, необходимо учитывать психологическое состояние девочки, ее социальное поведение и установки на выздоровление. Сообщение прогноза должно мобилизовать пациентку на активное лечение, а не вызывать негативного отношения к лечению, безразличного отношения к своей дальнейшей судьбе.

Следуя современным тенденциям, закрепленным в Основах законодательства РФ об охране здоровья граждан (статья 31), врач должен обсудить с родителями план обследования и лечения девочки, причем с указанием методов лечения и возможных осложнений при них. Также он должен подробно объяснить режим и правила гигиены девочки. По ответам врачей, 84,3% из них — кто более подробно, кто кратко — обсуждают с родителями план обследования и лечения девочки, 15,7% врачей не считают нужным такое обсуждение. По ответам родителей получены несколько иные данные. Лишь 56,5% родителей девочек младшего возраста ответили, что врач подробно рассказал им о правилах лечения, в том числе назвал назначенное лекарство; только 27,4% родителей написали, что врач объяснил другие методы лечения; о возможных осложнениях детские гинекологи разговаривали с 39,6% родителей, 72,4% матерей отметили подробность сообщения о режиме и гигиене девочки.

Несколько выше показатели по ответам родителей девочек старшего возраста. Так, 72,6% родителей отметили подробный рассказ о лечении, но о возможных осложнениях при лечении родителям старших девочек сообщалось лишь в 38,3% случаев. 75% родителей отметили, что врач подробно рассказывает о режиме и гигиене девочек.

Представляют интерес ответы девочек старшего возраста насколько они осведомлены о назначаемом им лечении. 80,2% девочек, бывших на амбулаторном приеме, ответили, что врач подробно рассказал им о назначенном лечении. С другой стороны, только 58% девочек, находящихся на лечении в стационаре, отметили, что врач объяснял, как их будут обследовать и лечить. После предоставления информации о состоянии здоровья девочки, методах ее обследования и лечения, врач должен получить так называемое «информированное согласие» родителей, а также девочек старше 15 лет, на определенное лечение (Основы законодательства РФ об охране здоровья граждан, статья 32). Хотя 56,2% врачей считают, что родители обладают правом выбора метода лечения, но в своей практике лишь 10,6% врачей почти всегда получают согласие на назначаемое лечение; 44,7% — редко интересуются мнением родителей по лечению и столько же врачей вообще не спрашивают согласия роди-

телей на назначаемое лечение. Эти данные подтверждаются ответами родителей: всего 31,9% родителей девочек младшего возраста и 42,9% родителей девочек старшего возраста, написали, что врач советовался с ними по назначенному лечению. При учете любых условий (некомпетентность родителей, социальные условия, отношение к девочке и др.) показатели получения информированного согласия, судя по результатам проведенного исследования, явно не достаточны.

Важно не только назначение лечения и режима, но и точное выполнение назначенного, которое зависит как от врача, его способности убеждения, так и от родителей и пациенток. Чем лучше доверительный контакт между врачом, родителями и пациентками, тем более четко выполняются назначения. Изучалось, как врачи реагируют на случаи невыполнения своих назначений. 74,4 из 100 ответивших врачей ответили, что они стараются убедить, даже используют психотерапевтическое воздействие; 11,9 «запугивают» возможными осложнениями; 9,5 привлекают коллег, заведующих отделениями для убеждения; 9,5 отказывают в лечении и предлагают пойти к другому врачу; 7,1 берут расписку и делают запись в медицинской карте (врачи называли, как правило, 1–2 варианта своих действий). Правильной тактикой является активное убеждение и приглашение при необходимости более опытных коллег.

В современных условиях работа врача часто связана с возникновением конфликтных ситуаций с пациентками и их родственниками. По ответам врачей, только 54,2% из них не имели конфликтов с родителями пациенток; 45,8% имели редкие конфликты, частых конфликтов не отметил ни один врач. Врачами были названы самые различные причины конфликтов, причем один респондент называл одновременно 2–3 причины. Чаше всего конфликты возникали из-за отсутствия нужных лекарств в стационаре. На втором месте среди причин — низкая культура родителей и их неуважение к врачу. Затем следует ряд причин, связанных с поведением врача, нетактичный сбор анамнеза, отказ от осмотра, малый опыт врача и др.

72,5% врачей утверждают, что конфликтов с пациентками у них не было, редкие конфликты отметили 27,5% детских гинекологов. Также основной причиной конфликтов является невыполнение назначений, сопротивление осмотру, низкая культура и дурной характер девочки. Последнюю причину отметили четверть врачей — действительно, характер может затруднять общение, но ведущая роль принадлежит врачу, и он должен постараться найти подход к девочке при любом ее поведении. Возникновение конфликтов в амбулаторных

учреждениях некоторые врачи объяснили недостатком времени для взаимопонимания, что не может служить убедительной причиной.

Необходимость госпитализации также ставит перед врачом ряд этических проблем. Госпитализация детей, особенно младшего возраста, всегда отражается на их психическом состоянии: отрыв от родителей, необычная обстановка, неприятные, болезненные процедуры. Нами были проведены специальные исследования, выясняющие адаптацию детей к стационару. В общесоматических стационарах у 50% девочек полной адаптации не наступало на протяжении всего нахождения в отделении. По нашим наблюдениям, адаптация девочек к гинекологическому стационару проходит еще сложнее. Основными деонтологическими принципами работы медицинского персонала в стационаре является уважение к личности ребенка; одинаковое обращение со всеми детьми, независимо от социального положения родителей; чуткое, внимательное отношение; интерес к духовному миру девочки; разумная организация досуга; клиническое и деонтологическое обоснование методов диагностики и лечения, борьба с болью, соблюдение тайны и профилактика ятрогений.

Родителям и девочкам старшего возраста задавался вопрос — как они оценивают отношение к ним медицинского персонала в стационаре? Родители девочек младшего возраста оценили отношение как хорошее в 55,4% случаев, как удовлетворительное — в 27,3%, как неудовлетворительное — в 18,2%. В качестве обоснования своего неудовлетворения родители называли холодность и недостаток внимания со стороны персонала, 52,4% родителей девочек старшего возраста отметили хорошее отношение медперсонала стационара к ним самим и к их дочерям, 23,2% — удовлетворительное; 24,2% недовольны отношением. Как и родители младших девочек, они объясняли свою неудовлетворенность недостаточным вниманием медиков к дочери. 14,7% старших девочек, находящихся в стационаре, сообщили, что им в больнице все время было скучно и тоскливо; 83,3% — что иногда было скучно и тоскливо, и только 1,6% девочек отметили, что чувствовали себя комфортно. Данные показатели говорят о недостаточной организации досуга в стационаре. Деонтологически неправильным является предложение родителям приобрести лекарства и принести их в стационар, что отметили 64,3% девочек, лежащих в стационаре.

Старшие девочки, находящиеся на лечении в детском гинекологическом детском стационаре, высказали ряд пожеланий. В основном они касаются организационно-бытовой сторо-

ны: наличие бесплатного телефона, улучшение качества питания, обновление постельного белья, увеличение времени прогулок, предоставление более частой возможности пользоваться ванной, организация развлечений в стационаре, создание уюта, более частый выпуск друзей. Среди пожеланий была подчеркнута необходимость улучшения отношений медицинских сестер к пациенткам.

Медицинская тайна (конфиденциальность) является одним из основных принципов медицинской этики. Под медицинской тайной понимаются сведения о болезни, интимной и семейной жизни больного, ставшие известными медицинскими работниками при исполнении ими профессиональных обязанностей (Основы законодательства РФ об охране здоровья граждан, статья 61). Исходя из традиционного понимания медицинской тайны, сохранять ее надо: от посторонних лиц, знакомых, сверстников девочек, родственников, кроме матери и отца. С письменного согласия родителей информацию о болезни девочки можно предоставить ее ближайшим родственникам.

Девочка с 15 лет имеет право на полную конфиденциальность, то есть врач обязан сохранить в тайне от всех, даже матери, результат беседы и обследования девочки, если она просит об этом. Вместе с тем врачу следует убедить девочку, чтобы она сама рассказала матери правду о своем состоянии или разрешила дать ему информацию матери. Но в этих случаях врач, безусловно, должен учитывать характер матери, ее нравственные установки, взаимоотношение матери и дочери. Врач также не должен вести разговоры о болезнях пациенток, называя их фамилии, с членами своей семьи, с коллегами, если они не связаны с обследованием и лечением данной девочки.

Деонтологическим правилом является недопустимость присутствия при осмотре в кабинете одновременно двух пациенток (например, одна одевается, а у другой врач собирает анамнез в целях экономии времени). Вообще обследование девочки в гинекологическом кабинете должно проходить при минимальном числе медицинского персонала: лечащий врач; медицинская сестра данного кабинета и, при необходимости, врач-консультант. В условиях стационара не рекомендуется беседу с больной проводить в общей палате. При проведении обходов, особенно с учебной целью, требуется осторожность при докладе о состоянии больной, сообщаются только общие сведения, а подробный разбор проводится вне палаты. Врачи должны позаботиться, чтобы тайну соблюдал вспомогательный и педагогический персонал лечебно-профилактических учреждений.

Больше всего конфиденциальность нарушается в разговорах с коллегами, которые не имеют отношения к обследованию и лечению данной девочки. Врачи не только рассказывают о болезнях своих пациенток, но и называют их фамилии. Подобная тенденция нарушения тайны в частных беседах с коллегами характерна для врачей почти всех специальностей, о чем свидетельствуют ранее проведенные социологические опросы. По-видимому, многие врачи не считают это нарушением медицинской тайны.

Учитывая специфику работы детского гинеколога, врачам были заданы вопросы, сообщают ли они родителям о том, что девочка начала половую жизнь, и о том, что она мастурбирует, если девочка желает скрыть это. 14,5% ответили, что они сообщают матери о том, что девочка живет половой жизнью; 72,7% — не сообщают, а 12,8% подходят индивидуально, учитывая возраст девочки, взаимоотношения в семье, индивидуальные особенности матери. Индивидуальный подход в данном случае является наиболее правильным. Одновременно врач должен постараться убедить девочку, чтобы она сама рассказала об этом родителям. О факте мастурбации, ставшем известным врачу, 20,4% врачей сообщают родителям против желания девочки; 69,4% не сообщают; а 10,2% подходят индивидуально, учитывая возраст девочки и степень мастурбации. По всей видимости, последняя группа врачей наиболее права. Врачи, сообщающие матери о факте мастурбации, не мотивировали свой ответ, а не сообщающие объяснили, что мастурбация не вредна, что мать может не понять и осудить дочь, а девочка имеет право на неприкосновенность интимных проблем.

Вопросы о сохранении медицинской тайны задавались не только врачам, но также родителям и девочкам старшего возраста. В основном хотят скрыть факт болезни своей дочери родители старших девочек (68%), значителен и удельный вес родителей младших девочек, желающих скрыть заболевание дочери (48,6%). Довольно много девочек желают скрыть свое состояние от родственников (51,8%) и знакомых (71,7%); меньше девочек хотят скрыть своего заболевания от сверстников (47,9%). Почти четверть (24,1%) девочек старшего возраста положительно ответили на вопрос, были ли в кабинете посторонние при осмотре, что является недопустимым.

Если пациенткой является старшая девочка, то врач должен согласовать присутствие ее матери на осмотре с желанием самой пациентки. 83,9% всех опрошенных нами девочек и девушек-подростков написали, что они не хотели бы, чтобы мать присутствовала при осмотре у

гинеколога, однако врачу о нежелательности присутствия матери заявили лишь 14,3% респонденток. Следовательно, врач сам должен задавать вопрос девочке старшего возраста о присутствии ее матери. При анализе всех вопросов, связанных с медицинской тайной, задававшихся как врачам, так и родителям и девочкам, можно рекомендовать детским гинекологам более внимательно подходить к соблюдению медицинской тайны.

Качество работы лечебно-профилактических учреждений во многом зависит от взаимоотношений сотрудников. Общими правилами взаимоотношений являются: субординация, уважение, абсолютная вежливость, доброжелательность, товарищеская взаимопомощь. В рабочее время необходимо обращаться ко всем сотрудникам: врачам, сестрам, всему персоналу учреждения только по имени и отчеству и на «Вы». Одним из показателей взаимоотношений в коллективе является наличие конфликтов. 62,8% детских гинекологов не имели конфликтов со своими коллегами, 37,2% отметили редкие конфликты, на частые конфликты ни один из опрошенных нами детских гинекологов не указал. Больше всего происходит конфликтов по организационным вопросам (нагрузка, расписание работы и т.д.); на втором месте по частоте конфликтов — разногласия в тактике лечения. Кроме того, среди причин конфликтов были названы особенности характера респондентов, а также их коллег, конфликты по бытовым проблемам.

Вероятно, для врачей интересно, как девочки 12 лет и старше представляют себе идеального детского гинеколога. Большинство из них — 60,1% — желают, чтобы детским гинекологом была женщина, 20,4% написали, что лучше женщина, но может быть и мужчина, а для 19,5% пол гинеколога безразличен. Отвечая, какими качествами должен обладать детский гинеколог, опрошенные обычно называли 2–3 качества. 64,3% ответивших девочек хотели, чтобы детский гинеколог был внимательным, доброжелательным, ласковым; чтобы он умел встать на место пациентки; чтобы он был гарантом анонимности (3,7%); спокойным и сдержанным (11,8%); молодым, веселым, честным (12,3%). По мнению 15,9% респонденток, он должен быть прежде всего хорошим специалистом, 12,3 из 100 ответивших пожелали, чтобы врач имел тонкие пальцы и тем самым обеспечивал нежность при осмотре. При некоторой наивности ответов многими качествами, которые названы девочками, детский гинеколог действительно должен обладать. Ответы девочек еще раз подчеркивают важность этических качеств врача. Врач должен, с одной стороны, уметь отстаивать свои взгляды, невзирая

на служебное положение коллеги, а с другой стороны, — признавать его критику.

В любом учреждении, будь это поликлиника или стационар, для плодотворной работы важен хороший контакт врача и медицинской сестры. Прежде всего необходима полная согласованность в рекомендациях. Для этого желательно проведение с каждой новой сестрой беседы, в которой четко определяет не только ее профессиональные обязанности, но и деонтологическое поведение. Безусловно, в отношениях врача и медсестры соблюдается субординация, в то же время врач, особенно молодой, не должен быть высокомерным, разговаривать приказным тоном, безапелляционно отвергать советы сестры.

При обнаружении невыполнения медсестрой назначений или неправильного обращения с девочкой и ее родителями следует в тактичной форме обсудить допущенные погрешности. Лучше всего замечания делать наедине, в отсутствие других медицинских работников. Совершенно недопустимо разбирать ошибки сестры при родителях и детях. Также не рекомендуется делать замечания в начале рабочего дня, потому что это может отразиться на настроении медсестры и тем самым на ее взаимоотношениях с пациентами.

Литература

1. Билибин А.Ф., Царегородцев Г.И. О клиническом мышлении (философско-деонтологический очерк). — М., 1973. — 168 с.
2. Гиляревский С.А., Тарасов К.Е. Этика советского врача. — М., 1979. — 144 с.
3. Давыдов С.Н. Деонтология в акушерстве и гинекологии — М., 1979. — 142 с.
4. Деонтология в медицине / Под ред. Б.В. Петровского. — М., 1988. — Т. 1-2. — С. 348-414.
5. Деонтология в педиатрии / Под ред. С.Д. Носова. — Л., 1977. — 166 с.
6. Иванюшкин А.Я. Профессиональная этика в медицине. — М., 1990. — 220 с.
7. Киссирский И.А. О врачевании // М., 1970 — 272 с.
8. Медицинская этика и деонтология / Под ред. Морозова Г.В., Царегородцева Г.И. — М., 1983. — 270 с.
9. Основы законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан. — М., 1993. — Ст. 13-14, 16, 33-35.
10. Суворова Р.В., Микиртичан Г.Л. Деонтологические проблемы стационарной помощи детям (психологические и этические проблемы детства). — СПб., 1993. — С. 145-157.
11. Суворова Р.В., Микиртичан Г.Л. Медицинская этика врача-педиатра // В кн.: Веселова Н.Г. Социальная педиатрия: Актуальные проблемы — Уфа, 1992. — С. 157-171.
12. Суворова Р.В., Микиртичан Г.Л. Ятрогения: история, современное состояние, особенности в педиатрии (медико-социальные и организационные проблемы материнства и детства) / Под ред. Н.Г. Веселова. — 1994. — С. 157-174.

PECULIARITIES OF MEDICAL ETHICS IN CHILDREN'S GYNECOLOGY

Balasanian V.G.,
Mikirtichan G.L.

■ **The summary:** The complex anonymous sociological inquiry of children's gynecologists, their patients and patient mothers was fulfilled. Questionnaires manifested that no all questioned physicians correctly understand and observe the principles of medical ethics and deontology concerning the medical secret, examination ethics, informed agree etc. This leads to conflicts among patients and their parents, to unsatisfactory of the received medical assistance. One gives references on the organizational-deontological aspect improvement for the children's gynecology service.

■ **Key words:** little girls, children's gynecology, medical ethics

А.М. Балло

Исследовательский центр «Независимая
медико-юридическая экспертиза»,
Санкт-Петербург

ПРАВА ПАЦИЕНТОВ И ОТВЕТСТВЕННОСТЬ ВРАЧЕЙ: ВЗГЛЯД ЮРИСТА

В настоящее время общеизвестно, количество исковых заявлений к медицинским организациям различной организационно-правовой формы собственности неуклонно растет. Растут и суммы, выплачиваемые пациентам в качестве возмещения за медицинскую помощь ненадлежащего качества. Так, если возмещение морального вреда в 1998–1999 гг. достигало одного минимального размера оплаты труда (1 МРОТ), то теперь суммы компенсации увеличились многократно и достигают сотен тысяч рублей. На основании общемирового судебного опыта нетрудно предположить, что размеры компенсации нравственных и физических страданий, что собственно и представляет собой моральный вред, со временем будут увеличиваться. Например, в США пациентам, которым была предоставлена некачественная медицинская помощь, выплачиваются огромные суммы, достигающие сотни миллионов долларов.

Коренным образом изменилась законодательная база, в том числе регулирующая правоотношения в области здравоохранения. Законодательство СССР привлекало медицинских работников исключительно к уголовной ответственности за такие преступления, как, например, производство незаконного аборта. С учетом общего количества врачей в Советском Союзе, превышающего 1 миллион, в течение года в отношении людей в белых халатах возбуждалось несколько уголовных дел. Причем реальное наказание применялось к единицам.

С распадом СССР радикальным образом изменилась законодательная база. Были приняты и введены в действия новые Гражданский и Уголовный Кодексы России, Федеральные законы «О медицинском страховании граждан в РФ», «Основы законодательства РФ об охране здоровья граждан», «О защите прав потребителей» и некоторые другие. Граждане, обращающиеся за медицинской помощью, получили возможность компенсирования в случае причинения морального и/или физического вреда, имущественного ущерба при оказании им некачественной медицинской помощи не только в медицинских организациях частной собственности, но и в государственных и муниципальных учреждениях. В Уголовный Кодекс РФ введены статьи, которые напрямую применимы к медицинским работникам.

Кроме того, помимо бесплатной медицинской помощи, оказание которой в государственных и муниципальных учреждениях гарантировано Конституцией РФ, появилось понятие платных медицинских услуг. Появились производители и потребители медицинских услуг — медицинская помощь стала платной, успешно развивается частная форма здравоохранения.

На этом революционном этапе совершенствования системы здравоохранения практически неизменным остался менталитет медицинских работников. Большинство ведущих медицинских специалистов, осуществляющих как руководство здравоохранением от лица государства, так и руководство частными медицинскими организациями, мыслит категориями прошлого времени, без учета реальных изменений законодательства. До сих пор врачи находятся под сильнейшим административным влиянием

территориальных органов государственной исполнительной власти в области здравоохранения, забывая при этом, что помимо дисциплинарной ответственности в России существует и уже не один год гражданско-правовая и административная ответственность медицинских организаций различных форм собственности, но и уголовная ответственность непосредственных причинителей вреда при осуществлении медицинской деятельности. Медицинская общественность Северо-Западного Федерального округа не понаслышке знает, что в случае некачественной медицинской помощи не исключена возможность имущественной ответственности медицинских организаций самых разных организационно-правовых форм вследствие вынесения решения суда общей юрисдикции в пользу пациента/потребителя медицинских услуг. К сожалению, не является исключением возбуждение уголовных дел в отношении медицинских работников.

По степени материальной ответственности, правовых последствий юридическая ответственность медицинских работников, на мой взгляд, ни в коей мере не сопоставима с дисциплинарной.

К сожалению, именно медицинские работники различных уровней явно недооценивают важность и значение вопросов правового сопровождения медицинской деятельности. Безвозвратно в прошлое ушли времена, когда качество медицинской помощи можно было безапелляционно заменять безоговорочно уважительным отношением пациентов к врачам. Построение взаимоотношений в системе врач/пациент на указанной выше основе в настоящее время навряд ли допустимо.

В этой связи возникают две проблемы, которые медицинским работникам предстоит разрешить — юридические аспекты медицинской деятельности, которые медицинский персонал просто должен знать и руководствоваться ими в своей повседневной деятельности и, второе, вопросы профессиональной деятельности, о которых медицинские работники должны быть ориентированы и твердо знать куда и/или к кому для их разрешения следует обратиться.

Какие вопросы для предупреждения возникновения ответственности следует знать медицинским работникам в любое время дня и ночи при осуществлении профессиональной медицинской деятельности?

1. Права пациентов.
2. Правоспособность медицинской органи-

зации и медицинского персонала для осуществления медицинской деятельности.

3. Понятие качества медицинской помощи и доказательной медицины.

4. Юридические последствия ведения медицинской документации.

5. Понятие вреда.

6. Условия, способствующие безопасности профессиональной медицинской деятельности.

Вопросы, которые подлежат отсроченному, но крайне желательному изучению:

1. Условия возникновения гражданско-правовой и/или уголовной ответственности.

Нельзя утверждать, что определенные позитивные перемены в правосознании медицинских работников не происходят. Если еще примерно 3–4 года назад отношение медицинской общественности к возможности возникновения юридической ответственности вследствие некачественной медицинской помощи вызывало лишь скептическую улыбку непосредственных исполнителей и руководителей медицинских организаций, то теперь налично осознание актуальности медико-юридической проблематики, хотя существует (скорее по привычке, выработанной годами) определенная инерция в разрешении стоящих задач.

Итак, возвращаемся к тем минимальным знаниям, своего рода стандартам, которые профессионалы медицинской деятельности должны иметь.

Права пациента достаточно подробно прописаны в ст. 30, 31 Основ законодательства. Однако, как показывает действительность, практикующие врачи не в полной мере осознают значение такого фактора своей собственной безопасности, как обязательства перед пациентом по соблюдению основ деонтологии, но уже предписываемой Федеральным законом. А ведь ст. 30 Основ утверждает, что пациент имеет право на «... уважительное и гуманное отношение со стороны медицинского и обслуживающего персонала». Это право больного человека становится обязательством для врача. Об этом практикующим врачам никогда не следует забывать. Анализ судебной практики убедительно показывает, что 80–90 % причин всех претензий пациентов возникают именно из-за недооценки медиками (или незнания или забывания) основополагающих принципов врачебной практики — деонтологии. Клятва врача (ст. 60 Основ) напрямую корреспондирует с указанной нормой. Текст клятвы врача введен в Основы законодательства на 6 лет позже самих Основ. То огромное значение, которое ему придает за-

конодатель, обязывает практикующих врачей постоянно помнить об этом. «...Получая высокое звание врача и приступая к профессиональной деятельности, я торжественно клянусь: быть всегда готовым оказать медицинскую помощь, хранить врачебную тайну, внимательно и заботливо относиться к больному, действовать исключительно в его интересах независимо от пола, расы, национальности, языка, происхождения, имущественного и должностного положения, места жительства, отношения к религии, убеждений, принадлежности к общественным объединениям, а также других обстоятельств..., постоянно совершенствовать свое профессиональное мастерство...».

Избранно, в виду ограниченности объемов данной статьи, по критерию важности и значимости, вероятности прельявление претензий со стороны пациента, следует сказать несколько слов о праве пациентов на «... сохранение в тайне информации о факте обращения за медицинской помощью, о состоянии здоровья, диагнозе и иных сведений, полученных при его обследовании и лечении, в соответствии со статьей 61 Основ». Недвусмысленно Федеральный закон требует сохранение в тайне самого факта обращения пациента за медицинской помощью. Надо ли разъяснять, что работа справочных стационаров в пределах ст. 30 становится явно проблематичной, несоответствующей духу и букве закона? С другой стороны, только субъект права — пациент имеет все права на получение всей полноты информации о состоянии своего здоровья. Следует особо подчеркнуть, что со стороны медицинского персонала (лечащий врач, заведующий отделением) в соответствии с требованиями закона не может быть никаких пределов, ее ограничивающих. Медицинские работники должны забыть времена, когда объем предоставляемой пациенту информации определялся лечащими врачами. В соответствии с требованиями нового законодательства, какими бы благими намерениями не руководствовались врачи, представить себе знакомую многим медикам ситуацию, когда родственникам выдается выписной эпикриз, из которого следует, что у больного имеется онкологическое заболевание, а самого пациента уверяют в том, что у него каллезная язва, невозможно. Более того, информация, любые сведения, отражающие состояние здоровья конкретного пациента не могут быть предоставлены никому без его согласия, включая самых близких родственников.

Еще одна новелла современного законодательства, регулирующего взаимоотношения в

системе здравоохранения. Пациент, его законный представитель имеют право знакомиться со всеми оригиналами первичной медицинской документации, при необходимости получать надлежащим образом заверенные копии всех медицинских документов, имеющих отношение к состоянию здоровья конкретного больного. Профессионалы, занимающиеся медицинской деятельностью в соответствии с требованиями действующего законодательства РФ, всегда должны помнить, что все сведения личного свойства, все сведения которые находятся в первичной медицинской документации (медицинская карта стационарного/амбулаторного больного и др.), которые стали им доступны во время общения с пациентом, составляют врачебную тайну. Разглашение врачебной тайны, разновидности личной тайны гражданина РФ, охраняется Конституцией РФ. Лица, которым в установленном законом порядке переданы сведения, составляющие врачебную тайну, наравне с медицинскими и фармацевтическими работниками с учетом причиненного гражданину ущерба несут за разглашение врачебной тайны дисциплинарную, административную или уголовную ответственность в соответствии с законодательством Российской Федерации, республик в составе Российской Федерации. Имеется один, на мой взгляд, немаловажный аспект врачебной тайны. После смерти гражданина действие закона в отношении врачебной тайны сохраняются в полной мере, в том числе и в отношении близких родственников. С другой стороны, руководители медицинских организаций, лечащие врачи, заведующие отделений должны постоянно помнить, что разглашение сведений, составляющих врачебную тайну, строго регламентировано. Предоставление сведений, составляющих врачебную тайну, без согласия гражданина или его законного представителя допускается:

1) в целях обследования и лечения гражданина, не способного из-за своего состояния выразить свою волю;

2) при угрозе распространения инфекционных заболеваний, массовых отравлений и поражений;

3) по запросу органов дознания и следствия, прокурора и суда в связи с проведением расследования или судебным разбирательством;

4) в случае оказания помощи несовершеннолетнему в возрасте до 15 лет для информирования его родителей или законных представителей;

5) при наличии оснований, позволяющих полагать, что вред здоровью гражданина при-

чинен в результате противоправных действий.

В этом перечне, который не подлежит расширенному толкованию, отсутствуют, к примеру, адвокаты, эксперты страховых медицинских организаций.

Особого внимания заслуживает новое для медиков понятие, невыполнение которого зачастую является основанием возникновения конфликта между врачами и их пациентами. Речь идет о ст. 32 Основ. Она гласит: «...Необходимым предварительным условием медицинского вмешательства является информированное добровольное согласие гражданина». Юридические последствия нарушений требований цитируемой статьи заставляет поставить акценты — «... необходимым предварительным условием...». Юридическая и судебная практика анализа данной статьи настоятельно требуют самого пристального и внимательного к себе отношения со стороны врачебного персонала. Фразы в истории болезни типа «Согласие пациента на операцию получено» — наследие системы здравоохранения СССР в условиях действия современного законодательства России представляют собой разве что дань ведомственному регулированию взаимоотношений между пациентом и людьми, оказывающими ему медицинскую помощь. В настоящее время медицинские работники и/или их представители в соответствии с принципом состязательности, заложенными как в гражданском, так и в уголовном судопроизводстве, должны доказать, что необходимое предварительное условие медицинского вмешательства было выполнено. Закон не разъясняет механизм информированного добровольного согласия пациента на предстоящее медицинское вмешательство. Тем не менее можно утверждать, что только письменная форма информированного добровольного согласия пациента присмелема в качестве последующего доказательства исполнения требования закона врачами. Приказы министра здравоохранения РФ конкретизируют требования закона и включают в форму информированного добровольного согласия следующие пункты:

1. Этиология и патогенез информированного добровольного согласия.
2. Возможные варианты диагностики и лечения.
3. Возможные осложнения.
4. Коррекция возможных осложнений.

5. Влияние медицинского вмешательства на качество жизни.

Рамки данной статьи не позволяют подробно остановиться на всех юридических тонкостях важнейшего источника последующих притязаний пациента, связанных с последствиями медицинского вмешательства. Важно отметить, что все профессиональные риски медицинских работников, наличие тяжелых сопутствующих у больного, высокая вероятность развития вредоносных последствий вмешательства должны найти свое отражение в письменной форме согласия пациента на медицинское вмешательство.

На этом мы ограничим рассмотрение тех прав пациентов, которые наиболее часто становятся камнем преткновения в отношениях медицинского персонала и больных. Все другие права пациентов:

- обследование, лечение и содержание в условиях, соответствующих санитарно-гигиеническим требованиям;
- проведение по его просьбе консилиума и консультаций других специалистов;
- облегчение боли, связанной с заболеванием и (или) медицинским вмешательством, доступными способами и средствами;
- отказ от медицинского вмешательства в соответствии со статьей 33 настоящих Основ;
- получение медицинских и иных услуг в рамках программ добровольного медицинского страхования;
- возмещение ущерба в соответствии со статьей 68 настоящих Основ в случае причинения вреда его здоровью при оказании медицинской помощи;
- допуск к нему адвоката или иного законного представителя для защиты его прав;
- допуск к нему священнослужителя, а в больничном учреждении на предоставление условий для отправления религиозных обрядов, в том числе на предоставление отдельного помещения, если это не нарушает внутренний распорядок больничного учреждения и, следовательно, соответствующие обязанности медиков в обычных условиях играют значительно меньшую роль в сравнении с вышеперечисленными.

PATIENT RIGHTS AND PHYSICIAN RESPONSIBILITY —
THE LAWYER VIEW

Ballo A.M.



Ю.В. Цвелев, В.Г. Абашин,
А.П. Кальченко

Кафедра акушерства и гинекологии
им. А.Я. Красовского Российской
Военно-медицинской академии,
Санкт-Петербург

«О ПОРЯДОЧНОМ УЧРЕЖДЕНИИ БАБИЧЬЕВА ДЕЛА В ПОЛЬЗУ ОБЩЕСТВА» (К 250-ЛЕТИЮ УКАЗА ПРАВИТЕЛЬСТВУЮЩЕГО СЕНАТА)

29 апреля (5 мая) 1754 г. — знаменательная дата в российском акушерстве. В этот день Правительствующий Сенат утвердил представление Медицинской канцелярии (высший орган государственного управления медициной в России того времени) изданием Указа Ее Императорского Величества Елизаветы Петровны, положившего начало организации родовспоможения в России. Проект Указа был подготовлен президентом Медицинской канцелярии Павлом Захаровичем Кондоиди.

Известно, что 15 апреля в Собрание Правительствующего Сената был допущен тайный советник и лейб-медик П.З. Кондоиди, который подал от Медицинской канцелярии «Представление о порядочном учреждении бабичьего дела в пользу общества». В нем отмечалось: «Понеже не безызвестно есть, сколько злых следствий рожаницам за неимением ученых и искусных бабок ежедневно происходит, и нередкоже бывает, что оные бедные рожаницы в муке своей, да и безгрешные младенцы за тем же имеющихся бабок неискусством не токмо на всю жизнь с увечьем одним или другим остаются, но и самой жизни без-временно лишаются, так что ежелиб в том во всем верные содержалися записки, явственно бы оказалось, что следующая от того народная гибель превосходит мнения и упования, какие в том себе представить кто может; следственно самая крайняя нужда, польза общества и пример других государств необходимо требуют учинить и на добром и твердом основании для предку утвердить порядок и учреждение о бабках, и Медицинская Канцелярия признает себе за должность о таковых порядках и учреждениях мнение свое представить к рассмотрению, того ради сего 1754 года марта 21 дня, по указу Е. И. В., Медицинская Канцелярия приказали о учинении порядка и учреждения о бабках и о произвождении оных впредь внутри государства с надлежащим знанием и искусством в пользу общества...» [2] (здесь и далее сохранена оригинальная орфография документов).

К середине XVIII столетия в России акушерской помощи фактически не существовало, ибо отсутствовали обученные повивальному искусству акушерки, не было специальных школ для их подготовки, а в госпитальных школах при подготовке лекарей акушерство даже теоретически не преподавалось. По мнению В.Рихтера (1814), «Теория повивального искусства проникла в Россию после своих других Медицинских частей.

Оно производимо было эмпирическим образом у всех народов такими женщинами, кои не имели никакого основательного, ученого образования. Такому жребию подвержена была и Россия, в коей даже до половины XVIII столетия не было заведено никаких Повивальных училищ; но помощниками при

родах употребляемы были старые женщины, кои, не ведая, основательным образом своего дела, чрез многолетнюю опытность приобрели некоторую эмпирическую способность к сей практике. Первая, прибывшая в Россию, ученая бабушка, бесспорно, была та, которая в 1712 году последовала из Брауншвейга в Петербург с супругою бывшего Наследника престола Царевича Алексея Петровича. Хотя История и не сохранила нам ее имени, однако, в брачном договоре, подписанном 1711 года, находится, что для Брауншвейгской Принцессы Хрисины Софи Шарлоты, назначается в придворный штат бабушка Немка, которая вместе с нею прибудет в Петербург. Сверх того 1718 года в сей столице находилась, другая повивальная бабка фан Гюзен, которая, как природная Голландка, при посланнике своего отчества и других иностранцах была в особенном уважении» [3].

Далее В.Рихтер указывает, что «в позднейшие времена, в царствование Екатерины Первой, из сохранившихся рукописей явствует, что положено было ежегодное жалование для придворной бабки, без значения ее имени и места, где она обучалась своему искусству.

В 1740 году также нашли мы, что в Москве с давнего времени жила, знающая, в Голландии обученная бабка, Капитаньша Енгельбрехт, которая в том же году, по опытности своей, выписана в Петербург и определена в службу при Дворе. Поводом к сему было предстоявшее рождение Иоанна (бывшего в малолетстве Императором), который 23 августа 1740 года незадолго перед смертью Императрицы Анны Иоанновны произошел на свет. Монархия сия еще прежде упомянутого года Мая 5-го дня отправила собственноручно подписанный рескрипт к находившемуся тогда в Москве лейб-медику доктору Лаврентию Блюментросту (1619–1705), повелевая в Москве отыскать известную бабку, Капитаньшу Енгельбрехт, и через разговор удостовериться о личных ее способностях; если же найдутся другие такие женщины, то донести Двору о сем, не теряя времени. Доктор Блюментрост доносил Императрице Анны Иоанновне 15-го Мая 1740 года особым рапортом, в коем находятся многие известия о способностях упомянутой бабки. Здесь должно вкратце заметить, что Блюментрост отдает справедливость основательной образованности и нравственному характеру ее, и представляет ее Императрице превосходную из всех Московских повивальных бабок; потому что последние не обучались основательно своему делу, никогда не бывали при трудных родах вместе с Врачами и не в состоянии были, объяснить о своем предмете. При рассмотрении сказанного, очевидно, что Двор уже чувствовал нужду в таковой знающей женщи-

не, и что прочие обитатели Российской Империи еще довольствовались простыми неучеными бабками. В сем отношении побудительною необходимостью было завести для других жителей практические повивальные училища, в которых и природные Россиянки могли образовываться и достигнуть основательной опытности в своем деле» [3].

Прекрасно понимал всю важность организации в России акушерской помощи и необходимость подготовки с этой целью обученных повивальных бабок П.З. Кондоиди. Он был одним из крупнейших деятелей отечественной медицины XVIII века, образованных и талантливых реформаторов здравоохранения, патриотом России [4].

Представленный П.З. Кондоиди в Сенат проект содержал 29 статей, определявших подготовку, освидетельствование и обязанности «присяжных бабок», открытие акушерских школ. В первой статье указывалось: «Надлежит ныне всех имеющихся в Москве и С.-Петербурге бабок российских и иностранных и кои поныне в Медицинской Канцелярии не освидетельствованных и не оправданы в знании искусства их, в оной Канцелярии и той Канцелярии в Конторе освидетельствовать искусным к тому доктором и лекарем и засвидетельствованными и присяжными бабками, и кои по аттестатам явятся достойны, оных для отправления бабичей должности давать от Медицинской Канцелярии указы, и сообщая в полицию для народного известия о таковых публиковать и в оной их должности привести их к присяге по приложенному при сем формуляру и именоваться им присяжными бабками, чего для ныне во-первых публиковать и куда надлежит послать указы, дабы все те бабки в Медицинской Канцелярии и Конторе явились от публикации того указа по прошествии полугода, и неосвидетельствованные и неопробованные и к присяге приведенные от Медицинской Канцелярии и Конторы женщины бабичью должность отправлять не отваживались и партикулярные люди таковых женщин к тому употреблять не дерзали; а ежели по прошествии того срока такая женщина не освидетельствованная и не опробованная в том изобличена будет, таковых брать в Медицинскую Канцелярию и допрашивать и по изобретению дела штрафовать или по усмотрению той Канцелярии опасности преступления другим в страх и на теле наказывать плетью публично, а с такого партикулярного человека, который в том такую не освидетельствованную женщину употребить и в том изобличен будет, иметь штраф с каждого и в каждый раз по 10 рублей, которые употреблять на содержание того бабичьего дела. Изымается однако в том

самая крайнейшая нужда и когда настоящую бабку достать было невозможно».

По-видимому, П.З. Кондоиди ясно представлял трудности и сложности при осуществлении задуманных им преобразований, но был убежден в крайней необходимости хотя бы первых шагов на пути создания в России системы родовспоможения. Не случайно 29 статья (Заключительная) содержит следующие положения: « Всякое дело въ своемъ начале не можетъ быть совершенно, точно ежели начала не учинить и совершенства никогда не уповать. Дело о произвождении ученыхъ и искусныхъ бабокъ въ государстве Медицинская Канцелярия почитаетъ быть самой надобности и важности для общества, чего ради она Канцелярия по должности и ревности своей ныне о томъ пространно представляет, впрочемъ совершенно оставляя высокому рассмогрению Правительствующего Сената, что по тому ономъ деле учинить и узаконить для нынешнего и пребудующего времени за благо и полезно рассуждение будетъ».

Правительствующий Сенат утвердил 29 апреля 1754 г. представление Медицинской канцелярии, со всеми его приложениями, издав Указ «О порядочном учреждении бабичьего дела в пользу общества» (ПСЗ, т. 14, М., 1830, Стр. 55–57), во исполнение которого в России были организованы в 1757 г. (в Москве и Петербурге) повивальные школы, в которых стали готовить «присяжных повивальных бабок» [1, 2]. К этому представлению приложены были три «рописания» и проект присяги повивальных бабок, какую предполагалось брать с них при вступлении в должность.

"РОСПИСАНИЕ ПО РАНГАМЪ, КАКУЮ ЗАПЛАТУ* РОЖАНИЦЫ ПРОИЗВОДИТЬ ИИМЕЮТЪ ПРИСЯЖНЫМЪ БАБКАМЪ ЗА ТРУДЪ ИХЪ, А ИМЕННО ПО АРМЕЙСКИМЪ РАНГАМЪ.

	Легкие родины	Трудные родины
Генеральша-фельдмаршалыша	25р.	35р.
Генеральша-аншефа	20р.	30р.
Генеральша-поручица	15р.	25р.
Генеральша-майорша	12р.	20р.
Бригадирша	10р.	18р.
Полковница	8р.	15р.
Подполковница и премьерь-майорша.....	8р.	12р.
Секунда-майорша и капитанша	6р.	10р.
Поручица,подпоручица прапорщица.....	5р.	8р.

Состоящимъ въ техъ рангахъ штатскимъ чинамъ по тому же платить Знатному дворянству, состоящимъ въ унтеръ-офицерскихъ рангахъ и въ солдатахъ (ибо въ гвардии таковыхъ не

мало чиновъ находится) Платить противъ капитана. Прочему дворянству, состоящимъ въ техъ же унтеръ-офицерскихъ чинахъ, платить противъ поручика.

Купечеству 1-й гильдии, въ томъ числе и иноан 10–18р.
2-й гильдии, въ томъ числе иностранные маклеры, купоры и т.п.
и художники 5–8р.

А прочихъ чиновъ и состояния людямъ по ихъ возможности, а ежели будетъ придворная бабка, оной платить по вышеписанному расписанию вполторы, а беднымъ и неимущимъ безъ платы.

РОСПИСАНИЕ, КАКУЮ ЗАПЛАТУ* ПРОИЗВОДИТЬ НАДЛЕЖИТЪ БАБКАМЪ И ИХЪ УЧЕНИЦАМЪ ДЛЯ НИЖЕСЛЕДУЮЩИХЪ

За каждое ставление клистира	25 к.
За каждое припускание пиявокъ	1р.---к.
За прикидание банокъ	1р.---к.
За услужение при больной на каждые сутки и притомъ ихъ кормить.....	50 к.
За правление живота и т.п.	25 к.
За свидетельство брюхатой женщины (беднымъ и неимущимъ безъ платы)	1р.---к.

**УСЛУЖЕНИЙ, А ИМЕННО:
РОСПИСАНИЕ ПО РАНГАМЪ, СКОЛЬКО ОТЪ РОЖАНИЦЪ ИМАТЬ ВЪ КАЗНУ ДЛЯ СОДЕРЖАНИЯ БАБИЧЬЕГО ДЕЛА И ПРОИЗВОЖДЕНИЯ УЧЕНЫХЪ ИСКУСНЫХЪ БАБОКЪ,**

А именно по армейскимъ рангамъ:

Генеральша-фельдмаршалыша	25 р.
Генеральша-аншефа	20 р.
Генеральша-поручица	18 р.
Генеральша-майорша	15 р.
Бригадирша.....	10 р.
Полковница	8 р.
Подполковница и премьерь-майорша.....	8 р.
Секунда-майорша и капитанша	5 р.
Поручица,подпоручица прапорщица.....	3 р.

Состоящимъ въ техъ рангахъ штатскимъ и прочимъ чинамъ платить по тому же. Знатному дворянству, состоящимъ въ унтеръ-офицерскихъ рангахъ..... 10 р.
Купечеству 1-й гильдии, въ томъ числе и иностраннымъ..... 10 р.
2-й гильдии, въ томъ числе маклеры, купоры, прикашики и художники 3 р.
(Бедные и суше неимущие да не платять)».

Приводим полный текст присяги повивальных бабок: «Азъ нижеименованная обещаюсь и клянусь всемогущимъ Богомъ предъ святымъ

* Орфография сохранена по оригиналу [5].

его евангелиемъ, что я должность мою, къ которой по указу Е.И.В. и по определению Медицинской Канцелярии определена, со всею ревностію и исправностію противъ предписанного мне порядка и данной инструкции управлять буду, къ рожаницамъ богатымъ и убогимъ, какого бы чина и достоинства ни были, когда востребована буду, днемъ и ночью, немедленно ходить, всякую возможную прилежность и усердие имъ оказывать и ни которую злоумышленнымъ образомъ пропускать ниже пренебрегать. Ежели родины продолжительны будутъ, къ муке напрасно не склонять и не принуждать, а буду ожидать настоящего время, притомъ бранливыхъ словъ, клятвъ, пьянства, непристойныхъ шутокъ, неучтивыхъ речей и прочего совершенно удерживаться къ выкиданию младенца дачею проносныхъ и изгонительныхъ лекарствъ или какимъ либо другимъ образомъ ни съ кемъ и никогда соглашаться не буду и къ тому себя употреблять ни за что не дамъ ежели же случится противный и опасный случай у какой либо роженицы, то не только заблаговременно болѣе градскихъ повивальныхъ бабокъ, но по требованию нужды доктора и акушера просить къ тому неотменно востребовать имею когда же въ равномерныхъ случаяхъ къ другимъ рожаницамъ призвана буду, то верно и прилежно къ лучшему сосетовать буду и ничего, что полезно, успешно и способно къ рождению быть можетъ, ни отъ какой либо злости, зависти, ненависти и ниже другихъ причинъ ради скрывать не стану;

когда же употреблена я буду къ такой роженице, о которой или по месту где находится, или по другимъ обстоятельствамъ никому ведать не надлежитъ, и о такой роженице не разглашать мне и никому не сказывать;

ежели приключится странный и необыкновенный какой уродъ, то того же часа Мед. Канцелярии и Конторе доносить буду, и ежели у которой либо роженицы имется какое увечье или иная скорбь, тоже всего объявлять не буду, а содержать буду въ совершенной тайности, разве однимъ пользующимъ ту особу доктору или лекарю, ежели нужда востребуетъ, и то съ осторожностію объявлять буду. Сверхъ же сего надъ определенными при мне ученицами прилежно смотреть буду, чтобъ были поведения тихого и трезвого, да честного же и благонравного житья, притомъ же накрепко того наблюдать стану, чтобы оныя ученицы къ учению прилежно ходили и отъ себя ихъ со всякой ревностію и радениемъ обучать и къ тому побуждать буду, а о неприлежающихъ и непотребныхъ въ Медицинскую Канцелярію и Контору представлять истину должна;

по прошествии каждого месяца въ оную же Канцелярію и Контору неотменно должна ра-

портовать письменно и безъ утайки имена и достоинства роженицъ, коимъ я въ тотъ мѣсяцъ служила и освободились или умерли, а ежели где уведая, что освидетельствованная и не опробованная въ Медицинской Канцелярии женщина бабичье дело управляетъ, то тотчасъ о томъ въ оную Канцелярію и Контору съ точнымъ доказательствомъ доносить непременно. Въ заключение же сей моей клятвы все вышеописанное ненарушимо сохраняю, Господь Богъ да поможетъ мне въ семъ и будущемъ спасениемъ и благополучиемъ и въ деле звания моего успехомъ, буду же что нарушать буду умышленно да последуюгъ мне.

Противныя, и въ томъ целую слова и крестъ Спасителя моего, Аминь».

На основании Указа и присяги П.З. Кондоиди разработал специальную инструкцию для повивальных бабок. Она содержит очень интересные и полезные даже с позиции нашего времени рекомендации.

«Из Медицинской Канцелярии определеннымъ присяжнымъ повивальнымъ бабкамъ

ИНСТРУКЦИЯ

1.

Къ роженицамъ богатымъ и убогимъ, какого бы чина и достоинства ни были, ходить вамъ когда востребованы будете, днемъ или ночью, безъ всякого замедления и всякую возможную прилежность и усердие имъ равномерно оказывать, и ни которую злоумышленнымъ образомъ не пропускать, ниже пренебрегать

Ежели родины продолжительны будутъ, то къ муке напрасно не склонять и не принуждать, но съ терпеливостію ожидать настоящее время, притомъ же бранливыхъ словъ, клятвъ, пьянства, непристойныхъ шутокъ, неучтивыхъ речей и прч. совершенно удерживаться.

Къ выкиданию младенца дачею проносныхъ и изгонительныхъ лекарствъ или какимъ либо другимъ образомъ ни съ какимъ и никогда не соглашаться и къ тому себя употреблять ни за что не давать.

2.

Когда вы призваны находиться при роженице, которая по обстоятельствамъ действительно въ муке находится и скоро родить имеетъ, хотябъ она и самая бедная была, оставить ее въ такомъ состоянии и къ другой ехать, хотябъ она и знатная была, не надлежитъ, пока или действительно освобождена, или другая присяжная бабка призванная къ такой роженице прибудетъ.

3.

Позволяется вамъ для находящихся въ мукѣ женщинъ выписывать розмаринъ, коричную воду, миндальное масло и т.п. легкихъ лекарствъ и вшей, тоже и для новорожденныхъ младенцевъ.

Изгонительныхъ же лекарствъ роженицамъ давать, также въ случае какихъ болезней послѣ родинъ, или въ другихъ случаяхъ женщинъ или младенцевъ въ болезняхъ лекарствами внутренними лечить точно и совершенно вамъ запрещается подѣ штрафомъ, понеже лечение болезней до вашего дела и должности не касается.

4.

Въ трудныхъ родинахъ и въ случае трудныхъ и опасныхъ припадковъ у какой либо роженицы не только заблаговременно болѣе присяжныхъ повивальныхъ бабокъ, но по требованию нужды доктора и акушера испросить имѣете и къ тому неотменно востребовать, а отнюдь въ такихъ случаяхъ одной на себя не полагаться.

Когда же въ равномерныхъ случаяхъ къ другимъ роженицамъ призвана будете, то идти непрекословно, когда вамъ свободно и притомъ верно и прилежно къ лучшему советовать и ничего что полезно, успешно и свободно къ рождению быть можетъ, ни отъ какой либо злости, зависти, ненависти, ниже другихъ причинъ ради не скрывать.

5.

Когда призвана будете къ такимъ родильницамъ, коихъ мужья никакихъ ранговъ не имѣютъ, также и къ купечеству не причислены, къ онымъ ходить и вспомошествовать имъ съ прилежаніемъ, а за трудъ свой имѣете получать, что отъ нихъ по возможности дано будетъ. Также разумеется и о господскихъ служанкахъ.

6.

Когда вы употреблены будете къ такой роженице, о которой или по месту, где она находится, или по другимъ обстоятельствамъ, никому выдавать не надлежитъ, и о такой роженице вамъ не разглашать и ни кому не сказывать.

7.

Ежели приключится странный и необыкновенный какой уродъ, то вамъ того же часа Медицинской Канцелярии или Конторе о томъ доносить.

8.

Ежели у какой либо роженицы имѣется какое увечье или какая иная скорбь, того вамъ никому не объявлять, а содержать въ совершенной тайне, пользующимъ же ту особу доктору или лекарю, ежели нужда востребуетъ, съ надлежащей осторожностью вамъ объявлять должно.

9.

Должны вы наведываться, приискивать и промыслять кормилицъ для роженицъ своихъ, кои отъ васъ техъ кормилицъ требовать будутъ.

Въ чемъ накрепко смотреть того, чтобъ были эти женщины а) здоровые, и для того прилежно осматривать ихъ нагихъ всюду, ибо неизменно сколько невинныхъ младенцевъ по нестерпимости страданий безвременно умираютъ за нездоровьемъ и нечистотою въ теле непотребныхъ кормилицъ

б) постоянные и отъ того не малые помешательства въ домашнемъ деле и крайніе озлобления и оскорбления родителямъ отъ кормилицъ бывать.

в) благонравные, понеже не редко случается, что злостію кормилицъ невинные младенцы не только увечные на векъ бываютъ, но и самой жизни лишаются.

10.

Должны вы своими ученицами въ родинахъ служить и младенцевъ принимать, сущѣ у бедныхъ и неимущихъ женщинъ безъ платы, христіанской ради любви и для приращенія и утверждения своей въ науку практики, и съ таковыми женщинами поступать съ равномернымъ раченіемъ и прилежаніемъ, якобы съ знатнейшей особой, не взирая на то, ежели иногда случится вамъ будетъ служить и такой которая незаконная чья жена, понеже дело и должность ваша состоитъ въ томъ, чтобъ страждущему человеку учинить помощь и происходящего на свѣтъ человека спасти, что единственно и исполнять имѣете, а ежели и изъ таковыхъ изобретется, что такая женщина принадлежитъ такому человеку, который въ состояніи находится, то долженъ да будетъ вамъ и награжденіе учинить,

11.

Когда школа будетъ учреждена для слушанія лекціоновъ, должны вы ходить къ определенному доктору въ урочные часы, въ которые вамъ съ ученицами своими собираться, и безъ самой законной вины ни одного лекціона не пропускать подѣ опасеніемъ

штрафа за каждую отлучку съ васъ бабки по два рубля, а съ ученицы по одному рублю, а въ третій разъ съ васъ, бабки, по 10, а съ ученицы по 5 рублей, а ежели и после того безъ сомной законной вины отъ лекціоновъ отлучаться будете, то и вовсе отъ дела вашего отрешены будете.

12.

Бабка замужняя, дочерей имеющая, должна да будетъ хотя одну свою дочь воспитавъ про-извести въ томъ деле, чтобъ сама впредь бабкою быть могла и место матери своей заступить.

13.

Понеже определены быть имеютъ особливые для бабичьего дела докторъ или лекарь, которые должны будутъ бабкамъ во всякомъ случае, до дела и должностныхъ касающемся, добрымъ и искуснымъ советомъ помогать, открывая имъ все поныне изобретенные и имъ известные способы къ полезнейшему и исправнейшему того дела и должности исполнению, того ради вамъ въ случае нужды особливо отъ нихъ, на то определенныхъ доктора и лекаря, совету требовать и темъ ихъ советамъ прислушиваться, а до определения техъ доктора и лекаря советоваться вамъ съ другими въ службе Е.И.В. состоящими и къ тому искусными.

14.

По происшествии каждого месяца должны вы въ Медицинскую Канцелярію или Контору неотменно рапортовать писименно и безъ утайки имена и достоинства роженицъ, коимъ вы въ тотъ мѣсяцъ служили и освободились, или умерли, съ темъ, что ежели учините утайку и въ томъ изобличена будете, штрафу подлежать будете по рассмотрению Медицинской Канцеляріи.

15.

Ежели где увидите, что неосвидетельствованная и неопробованная отъ Медицинской Канцеляріи женщина бабичье дело управлять, должны о томъ въ Канцелярію или Контору съ точнымъ доказательствомъ доносить.

16.

Должны вы иметь по меньшей мере двухъ ученицъ, желающихъ повивальному делу прилежать, и оныхъ вамъ отъ себя промышлять, изъ замужнихъ или вдовствующихъ, и изъ незамужнихъ, изъ российскихъ и изъ иностранныхъ въ России родившихся, отъ 18 до 25 лет-

него возраста ихъ и съ чистыми паспортами или позволительными отъ командъ или господскихъ домовъ письмами, а когда такихъ ученицъ промыслите, то оныхъ вамъ въ Медицинскую Канцелярію или Контору оной объявлять, где имена ихъ и чьи они по свидетельству паспортовъ и позволительныхъ писемъ записаны и что они бабичьему делу прилежать желаютъ сказки съ нихъ взяты, и о бытии имъ при васъ указы даны съ такимъ обязательствомъ, чтобъ ученицы вамъ во всемъ послушны были и съ пристойностью покорны, также чтобъ неуступно и целеностно трудились и прилежали бабичьему делу, въ житейскомъ же поведении были бѣ тихіе, трезвые и съ честью благонравные.

17.

Ученическое ихъ время да будетъ противъ положенія въ другихъ государствахъ шесть летъ, однако же которая какъ атестатомъ отъ своей мастерицы будетъ засвидетельствована, такъ и по экзамену въ Медицинской Канцеляріи или Конторы явится въ томъ деле искусною и прежде одного срока, то въ приращивании ея оставлена не будетъ.

18.

Должны оныя ученицы знать читать и писать по русски российские, а иноземки по немецки, также по русски хотя говорить. Точно ныне для новости дела хотя и не будутъ знать, а въ прочемъ окажутся достойными, такихъ принимать и обязывать ихъ подпискою чтобъ учились впредь.

19.

А вамъ надъ оными определенными при васъ ученицами въ томъ прилежно смотрѣть, накрепко при томъ наблюдать того, чтобъ оныя ученицы къ учению прилежно ходили и вамъ отъ себя ихъ къ тому со всякою ревностію и ралениемъ обучать и къ тому побуждать.

20.

И для того должны вы чрезъ каждые полгода въ Медицинскую Канцелярію или Контору объявлять письменно о понятности и успехахъ въ томъ деле, такожъ и о вышеописанныхъ свойствахъ своихъ ученицъ, и ежели окажутся быть неприлежными или неупотребными, представлять истину.

А ежели найдено будетъ, что вы въ вышеписанномъ въ чемъ-нибудь своимъ ученицамъ учините потачку, то по важности той потачки вы неотменно оштрафованы будете.

21.

Оныхъ ученигъ учить вамъ во первыхъ женщинамъ ставить клистиры, припускать пиявки и банки, животъ править и прочъ т.п., причемъ навикать имъ ходить около больныхъ женщинъ, где потребуется, для услужения ихъ и порядочного подавания лекарствъ и прочъ. по учреждениямъ докторскимъ и лекарскимъ, точного затемъ ихъ не удерживать, а имъ самимъ за темъ не отставать, но завсегда и неотменно въ школу ходить въ положенные для учения часы.

Когда же они будутъ знать клистиры ставить, пиявки и банки припускать и прочъ. по вышеописанному, то вамъ ихъ на то употреблять, и что за то получать будутъ награждения за услужение больнымъ, у нихъ не отнимать, но оставлять имъ для ихъ пропитания и содержания.

22.

Должны вы своихъ ученицъ при родинахъ завсегда иметь, сперва для своего вспоможенія, потомъ когда они столько науки присвокунили и довольно техъ случаевъ видели, не прежде четвертого года учения ихъ, для употребления самимъ деломъ и совокупления самой практики, чего для во первыхъ нижнего чина у людей и бедныхъ заставлять ихъ тогда въ своемъ присутствии младенцевъ принимать и роженицъ освобождать, показывая имъ руководство верно и тщательно, а за труды получать вамъ, какъ мастерице, что надлежитъ въ такомъ случае, а имъ ученицамъ того не претендовать и не получать.

23.

Въ прочемъ же быть вамъ съ ученицами вашими въ точномъ и непосредственномъ ведомстве Медицинской Канцелярии и ее Конторе и во всемъ содержать себя какъ честной, постоянной, богобоязливой, трезвой и благонравной

женщине надлежитъ и пристойно есть, и по обстоятельствамъ ежели къ сему впредъ что прибавлено и отъ Медицинской Канцелярии или ее Конторы къ исполнению предложено будетъ по тому и исполнять непрекословно.

ПАВЕЛ КОНДОИДИ

17 ноября 1754 года».

Указ 1754 г., подготовленный П.З. Кондоиди, ознаменовал начало организации службы родовспоможения в нашей стране и государственного контроля над ней. На основании Указа с 1757 г. в Москве и Петербурге профессора повивального искусства И.Ф. Эразмус и А. Линдеман приступили к обучению повивальных бабок в «бабичьих школах». До появления в России подготовленных врачей-акушеров акушерскую помощь оказывали повивальные бабки.

Литература

1. Гранат Н.Е. Указ 1754 г. об организации «бабичьих школ» в России // Акуш. и гин. — 1954. — № 5. — С. 88–90.
2. Полное собрание законов Российской империи — М., 1830. — Т. 14. — С. 55–57.
3. Рихтер В. История медицины в России — М., 1820. — Ч. III. — 325 с.
4. Цвелев Ю.В. Павел Захарович Кондоиди — реформатор здравоохранения России, военно-медицинской службы и «бабичьих дел» // Журнал акуш. и женск. бол. — Т. XLIX — 2000. — Вып. 2. — С. 85–88.
5. Чистович Я. Первые акушерские школы в России 1754–1785 год. Очерки из истории Русских медицинских учреждений XVIII столетия. — СПб.: Типография Я. Третья, 1870. — С. 128–219.

"ABOUT THE WATCHED MIDWIFERY ORGANIZATION FOR THE SOCIETY ADVANTAGE" (TO 250 YEARS FROM THE DECREE OF THE GOVERNMENTAL SENATE)

Tseliov Yu. V., Abashin V.G., Kalchenko A.P.



К АВТОРАМ ЖУРНАЛЬНЫХ ПУБЛИКАЦИЙ

При рассмотрении полученных авторских материалов Журнал руководствуется «Едиными требованиями к рукописям, представляемым биомедицинские журналы» (International committee of medical journal editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Ann Intern Med 1997;126:36-47. <http://www.media-sphere.aha.ru/recom/trebov.htm>)

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 должен всегда ставить редакцию в известность обо всех представлениях (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 иметься 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 объектами исследований.

Представление рукописи в журнал. Отправляйте 2 экземпляра рукописи в конверте из плотной бумаги, при необходимости помещая статью и рисунки между листами картона, чтобы предупредить повреждение фотографий во время пересылки. Фотографии, слайды, негативы и рисунки, выполненные на прозрачной пленке, помещайте в отдельный конверт из плотной бумаги

Представляя рукопись на дискетах, авторы должны записывать на дискету только конеч-

ную версию рукописи и дать файлу понятное название.

К статье приложите **сопроводительное письмо**, подписанное всеми соавторами. Оно должно содержать: 1) информацию о предшествовавших или повторных публикациях или о представлении в другой журнал любой части этой работы (см. выше); 2) заявление о финансовых или других взаимоотношениях, которые могут привести к «конфликту интересов» (см. ниже); 3) 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; 4) имя, адрес и телефонный номер автора, ответственного за корреспонденцию и за связь с другими авторами по вопросам, касающимся переработки, исправления и окончательного одобрения пробного оттиска. 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.

К рукописи необходимо прилагать все разрешения на воспроизведение уже опубликованного материала, использование иллюстраций или сообщение информации по которой можно установить личность людей, представленных на фотографиях, а также на указание фамилий лиц, внесших вклад в данную работу.

Рукопись должна иметь направление от учреждения, где выполнялась работа.

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 и почтовый индекс. Перед текстом статьи помещаются **резюме (до 400 знаков)**. Резюме не требуется при публикации рецензий, отчетов о конференциях, информации фармацевтических фирм. В статье целесообразно соблюдать

следующий порядок изложения: заглавие, авторы, учреждение, резюме. Под резюме помещается подзаголовок «Ключевые слова», а после него — от 3 до 10 ключевых слов или коротких фраз, которые будут способствовать правильно-му перекрестному индексированию статьи и могут быть опубликованы вместе с резюме. 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, выберите наиболее близкие из имеющихся, далее — введение, изложение основного материала, заключение, литература, резюме на английском языке. Для оригинальных исследований — введение, методика, результаты исследования, обсуждение результатов, литература, резюме на английском языке. 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.

Титульная страница. Титульная страница должна содержать: 1) название статьи, которое должно быть кратким, но информативным; 2) сведения об авторах (публикуется): фамилию и инициалы каждого автора с указанием высшей из имеющихся у него ученых степеней (званий) и членства в различных обществах, почтовый адрес с индексом, телефон, факс, e-mail, http (если имеется); 3) название отдела (отделения) и учреждения, в котором выполнялась данная работа; 4) отказы от каких-либо прав, если таковые имеются; 5) фамилию и адрес автора, ответственного за ведение переписки, связанной со статьей; 6) фамилию и адрес автора, которому следует направлять запросы на отписки, или сообщение о том, что отписки авторами высылаются не будут; 7) источник (и) финансирования в форме грантов, оборудования, лекарств или всего этого вместе.

Объем рукописей. Объем рукописи обзора не должен превышать 25 страниц машинописного текста через 2 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 страниц машинописного текста; кратких сообщений (писем в редакцию) — 7 страниц; отчетов о конференциях — 3 страниц; рецензий на книги — 3 страниц; лекций для врачей — 15 страниц.

Используйте колонтитул — сокращенный заголовок и нумерация страниц, содержащий не более 40 знаков (считая буквы и промежутки), для помещения вверх или вниз всех страниц статьи в журнале.

Иллюстрации. Число рисунков не должно превышать 5. Фотоснимки должны быть отпечатаны на белой глянцевой бумаге, присылаются в двух экземплярах, один из них без надписей и цифр. На обороте рисунков необходимо указать карандашом фамилии авторов и статьи. В подписях под рисунками должны быть сделаны объяснения значений всех кривых, букв, цифр и прочих условных обозначений. Все графы в таблицах должны иметь заголовки. Сокращения слов в таблицах не допускается. Повторять одни и те же данные в тексте, на рисунках и в таблицах не следует.

Литература. Список литературы должен представлять полное библиографическое описание цитируемых работ в соответствии с ГОСТом 7.1-84. Если число авторов превышает четыре, приводятся первые три, затем пишется и др. Фамилии и инициалы авторов в алфавитном порядке, сначала русского, затем латинского алфавита, полное название статьи, знак //, стандартное сокращенное название журнала, год, том, номер, первая и последняя страницы. Вся информация о выходных данных издания отделяется точками. Сокращения для обозначения тома — Т., для номера — №, для страниц — С. В англоязычном варианте: том — Vol., номер — N, страницы — P. Например: Шабанов П.Д. Дофаминергическая система мозга и эффекты психостимуляторов // Обзоры по клин. фармакол. и лск. тер. 2001. — Т. 1. — № 1. — С. 12–20. 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, знак // название книги, авторы, знак /, фами-

лии редакторов.— место издания: издательство, год.— первая и последняя страницы. Например: Лебедев А.А. Поведенческие эффекты алаптида // Эмоциональное поведение / Под ред. Е.С. Петрова.— СПб.: Питер, 2000.— С. 56–78. Цитирование в тексте дается в прямых скобках на номер работы в списке литературы. Не следует включать в список литературы диссертации. Необходимо, чтобы цитируемые источники соответствовали списку литературы.

Оформление. Рукописи предоставляются в редакцию в двух экземплярах с электронной копией на диске 3,5" в редакторах, совместимых с Word for Windows версии 6.0 или 7.0. При наборе используйте шрифт Times New Roman стандартный 12 кегль, для таблиц 8 кегль, для подписей к рисункам 10 кегль. Рисунки, схемы, фотографии должны быть представлены в расчете на печать в черно-белом виде или уровнями серого в точечных форматах tiff (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.

Статья должна быть подписана всеми авторами. В конце статьи следует указать полностью имя, отчество, фамилию авторов, служебный и домашний адрес, телефон, факс, E-mail. Следует указать фамилию автора, с которым будет вестись переписка.

Рецензирование. Статьи, поступившие в редакцию, обязательно рецензируются. Если у рецензента возникают вопросы, статья возвращается на доработку. Датой поступления статьи считается дата получения редакцией окончательного варианта статьи. Редакция оставляет за собой право внесения редакторских изменений в текст, не искажающих смысла статьи.

Авторское право. Авторское право на конкретную статью принадлежит авторам статьи, что отмечается знаком ©. За издательством остается право на оформление и издание Журнала. При перепечатке статьи или ее части ссылка на Журнал обязательна.

При представлении рукописи (будь то статья или письмо) 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.

Адрес редакции: 198152, Санкт-Петербург, Автовская, ул., 17 (офис 5 А). ООО «Издательство Н-Л», редакция журнала «Журнал акушерства и женских болезней».

Тел./факс: (812) 184-97-51. e-mail: nl@n-l.ru

ПОЛИТИКА «ЖУРНАЛА АКУШЕРСТВА И ЖЕНСКИХ БОЛЕЗНЕЙ®» В ОТНОШЕНИИ ФОРМИРОВАНИЯ ПОРТФЕЛЯ ИЗДАНИЯ И РАЗМЕЩЕНИЯ ИНФОРМАЦИОННЫХ МАТЕРИАЛОВ

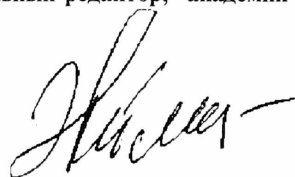
Дата введения в действие: 1 января 2003 года

Срок действия: постоянно

УТВЕРЖДАЮ

Главный редактор, академик РАМН

Э.К. Айламазян



Генеральный директор ООО «Издательство Н-Л»

И.Г. Родин



Настоящая политика определяет правила формирования портфеля журнала «Журнал акушерства и женских болезней®». Эти правила должны обеспечивать равноправное отношение ко всем, кого они затрагивают: авторам журнальных публикаций, рекламодателям, рецензентам, редакционной коллегии, 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 начина-

ниях (рекламная информация), предназначенная для неопределенного круга лиц, формирующая или поддерживающая интерес к этим физическому, юридическому лицу, товарам, идеям и начинаниям и способствующая реализации товаров, идей и начинаний.

Глава 1. Ст. 2 Федерального закона «О рекламе» от 14.06.1995

Материалы рекламного характера могут быть размещены на страницах издания только на платной основе в соответствии с действующим на данный момент прайс-листом.

Журнал гарантирует равные условия всем фирмам-производителям лекарственных препаратов, медицинского оборудования и изделий медицинского назначения в отношении размещения информационных материалов на своих страницах.

ПОДПИСНОЙ КУПОН

ЖУРНАЛ АКУШЕРСТВА
И
ЖЕНСКИХ БОЛЕЗНЕЙ

Прошу оформить подписку на «Журнал акушерства и женских болезней» на 2004 год

Количество экземпляров _____

Ф. И. О. _____

Организация (место работы, учебы) _____

Почтовый адрес _____

Телефон _____ Факс _____

К купону прилагается квитанция почтового перевода _____ от _____

на сумму (прописью) _____ (дата)

Порядок подписки на 2004 год

1. Переведите в адрес редакции «Журнала акушерства и женских болезней» соответствующую сумму почтовым переводом:
198152, Санкт-Петербург, Автовская ул., 17 (офис 5А), ООО «Издательство Н-Л»
Назначение перевода: подписка на «Журнал акушерства и женских болезней» на 2004 г.
(Буровой М.В.) Отдел распространения:
(812) 184-97-51 (50);
e-mail: nl@n-l.ru
2. Заполните купон и вместе с квитанцией почтового перевода перешлите в адрес редакции.
3. Правила подписки через агентство «Роспечать». Индекс издания 38 497 (инд.), 83 016 (орг.).
4. Стоимость подписки на 2004 год (4 номера) через редакцию:
 - 660 рублей для индивидуальных подписчиков РФ;
 - 990 рублей для организаций РФ.

«Журнал акушерства и женских болезней»

Почтовый адрес: 198152, Санкт-Петербург, Автовская ул., 17, офис 5А
 Юридический адрес: 195298, Санкт-Петербург, Косыгина пр., 27, корп. 1
 тел./факс: (812) 184-97-51 (50)
 e-mail: nl@n-l.ru
<http://www.jowd.ru>

Сведения об издании: Объем 80–140 с., формат А4, периодичность — ежеквартально