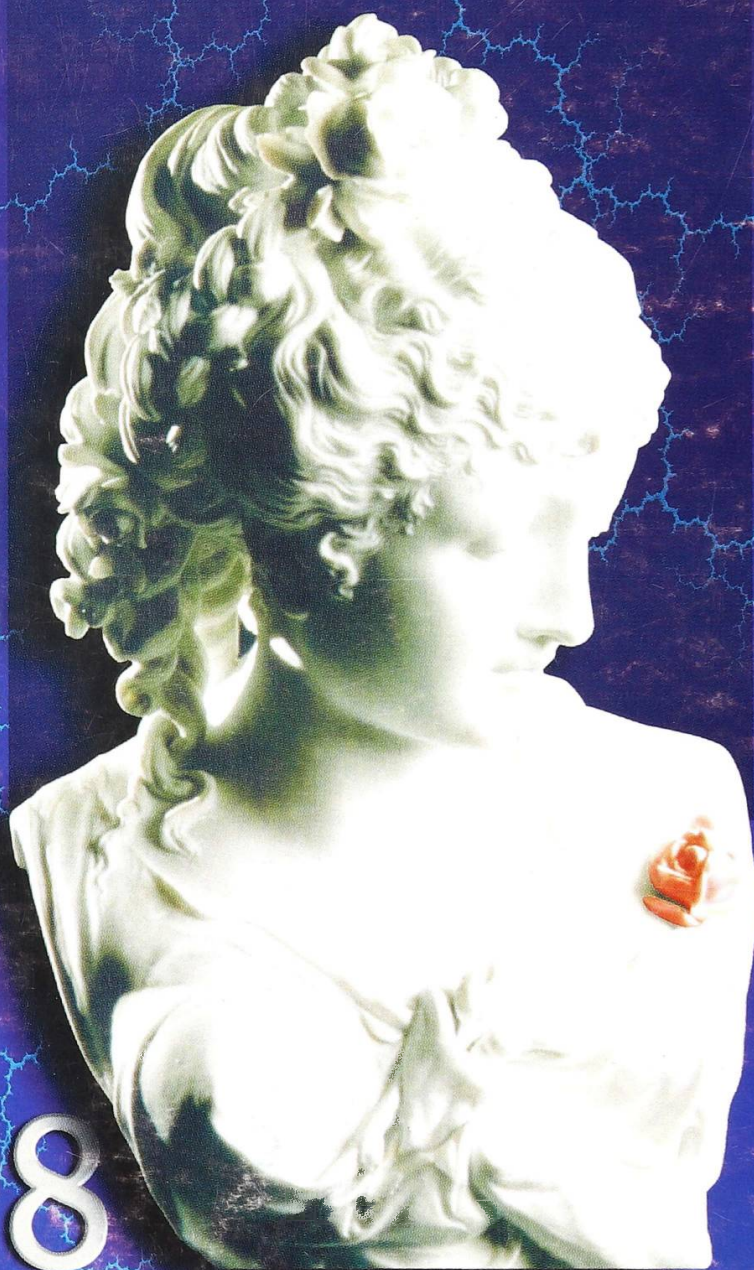


Журнал акушерства и женских болезней

ВЫПУСК 1



'98



Главный редактор профессор
Е.Ф. Кира

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ, ДОРОГИЕ ДРУЗЬЯ!

Позвольте прежде всего со страницы первого номера 1998 года поздравить от имени редакции журнала всех наших читателей и авторов с Новым годом. Пусть он принесет каждому из Вас здоровье, счастье, удачу, а также небывалые творческие успехи. Мы желаем Вам мира и благополучия в доме.

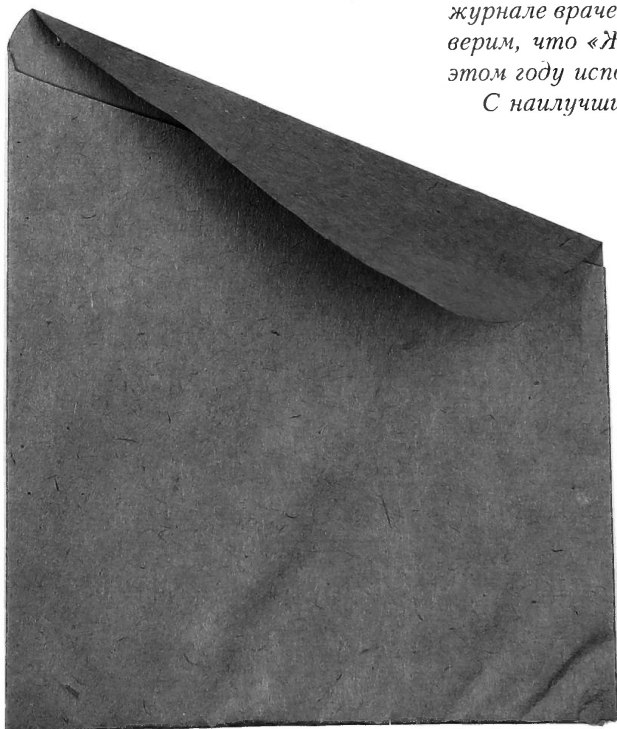
Выпуск возрожденного первого в России «Журнала акушерства и женских болезней», несмотря на прогнозы скептиков, оказался не только удачным, но стал за короткое время весьма популярным среди практических врачей. Нам было очень приятно услышать добрые отзывы как от «земских» врачей, так и от ведущих специалистов страны. Журнал оказался полезным и необходимым и для студентов, и для врачей не только Санкт-Петербурга и Северо-Запада, но и далеко за его пределами. Он быстро распространился по России и странам СНГ, мы получили много писем, телефонных звонков с просьбой о подписке.

К сожалению, в некоторых статьях первого номера встречаются опечатки, незначительные неточности, но пусть нас простит искушенный Читатель, ибо желание увидеть свой Петербургский журнал было столь велико, что в основном его готовили не профессионалы издательского дела, а профессора и врачи Санкт-Петербургских медицинских вузов, почему некоторые издательские погрешности и были допущены. Более того, первый выпуск был подготовлен на энтузиазме, распространен бесплатно, то есть убыточно для его организаторов. А это очень непросто в настоящее время. Вот почему от имени Ассоциации акушеров-гинекологов Санкт-Петербурга и от имени редакции самые добрые слова благодарности ЗАО «Яблочко СО» и ее генеральному директору И.Г. Родину за огромную поддержку нашего журнала.

Если честно признаться, все, кто готовил первый выпуск до его появления, очень переживали, состоится ли он вообще. Но журнал вышел и сейчас, дорогие читатели, вы держите в руках очередной номер. Мы постарались сделать его немного необычным для подобных изданий последних лет, а именно - наряду с серьезными передовыми статьями, оригинальными исследованиями, современными обзорами и другими разделами, мы ввели новые рубрики - «Казуистика», «Точка зрения», «Страничка юмора», «Вы спрашиваете», которые, по нашему мнению, могут улучшить содержание журнала и повысить интерес к нему.

В работе над последующими номерами мы постараемся учесть все критические замечания, поступившие в наш адрес, и надеемся, что их впредь будет меньше. Приглашая к активному сотрудничеству в журнале врачей всех специальностей, преподавателей, студентов, мы верим, что «Журналу акушерства и женских болезней», которому в этом году исполняется 111 лет, суждена долгая жизнь.

С наилучшими пожеланиями в Новом году



**“ЖУРНАЛ АКУШЕРСТВА
И ЖЕНСКИХ БОЛЕЗНЕЙ”**
научно-практический
журнал, основан в 1887 году
в Санкт-Петербурге.
Вновь учрежден
Санкт-Петербургской
ассоциацией
акушеров-гинекологов,
НИИ АГ РАМН
им. Д. О. Отта
и АО “Яблочко СО”
в 1997 году.

Журнал
акушерства
и женских
болезней



СЕГОДНЯ В НОМЕРЕ

3 Обращение к читателям главного редактора

THE ABSTRACTS

4 Краткие аннотации основных материалов
(на англ. яз.)

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

НОВИКОВ Б.Н.

8 Основные показатели работы акушерско-гинекологических учреждений города Санкт-Петербурга

БЕЖЕНАРЬ В.Ф.

10 Влияние комплекса факторов радиационной катастрофы на состояние репродуктивного здоровья женщин

НОВИЦКИЙ А.А., ДУДАРЕНКО С.В., БОБРОВ Л.Л., ОБРЕЗАН А.Г.

16 Проблема здоровья женщины и адаптация к изменяющимся экологическим и профессиональным факторам

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

АЙЛАМАЗЯН Э.К., ЗАЙНУЛИНА М.С., ПЕТРИЦЕВ Н.Н.

19 К вопросу о маркерах повреждения сосудистой стенки при позднем гестозе

СИМЧЕРА И.А., КИРА Е.Ф., ДОБРЫНИН В.М.

24 Терапия кандидозных вульвовагинитов при беременности

МАРДАЛЕЙШВИЛИ И.Г., ОРЛОВ В.М.

27 Особенности физического и полового развития девочек, родившихся от матерей с синдромом склерополикистозных яичников (СКЯ)

РЕПИНА М. А.

31 Место препарата «Дивина» в лечении перименопаузальных расстройств

БАБКИН П.А., ПЕТРОВ С.Б., ШПИЛЕНЯ Е.С.

34 Опыт применения уроктроктин при лечении инфекций мочевых путей у женщин

ЛЕБЕДЗЕВИЧ Ю.С.

36 Применение перфторуглеродов для лечения внутриутробной гипоксии плода (экспериментальное исследование)

АБДУЛЛАЕВ Д.Н., АБРАМЧЕНКО В.В., ЦИРКИН В.И., КАПЛЕНКО О.В.

40 Антагонисты кальция в комплексной регуляции родовой деятельности при аномалиях родовой сил, гестозе, гипертонической болезни и вегетососудистой дистонии по гипертоническому типу

МЕЛЬНИКОВА С.Е., ОРЛОВ В.М., ГЕЛЬМАН В.Я., КОЛЬЦОВ М.И.

47 Прогнозирование развития послеродовых инфекционных заболеваний в зависимости от степени инфицированности плаценты

РАДЗИНСКИЙ В.Е., ОРДИЯНЦ И.М.

50 *Сенильные кольпиты. Патогенез, профилактика, лечение*

ЦВЕЛЕВ Ю.В., ДОЛГОВ Г.В

54 *Иммунные и биохимические механизмы адаптации женского организма к хирургическому стрессу*

АБРАМЧЕНКО В. В., ЩЕРБИНА Л. А., НИКИТИН С. В.,
НИКИТИН А. В., КУЗЬМИНЫХ Т.У.

58 *Роль оксида азота и его донаторов в регуляции сократительной деятельности матки*

ИСАКОВ В.А., САФРОНОВА М.М.

64 *Валацикловир в терапии генитального герпеса*

ОБЗОРЫ

КАРПИЩЕНКО А.И., КИРА Е.Ф., МОЛЧАНОВ О.Л.

65 *Биохимические аспекты формирования бактериального вагиноза*

КЛИНИЧЕСКИЕ ЛЕКЦИИ

БАСКАКОВ В.П.

70 *Эндометриоз на современном этапе*

ДИСКУССИОННЫЕ СТАТЬИ

ШВЕЦОВ М.Н., СТАРЦЕВА Н.В.

77 *Психотерапия у женщин с угрозой невынашивания беременности*

ЕФИМЕНКО Н.А., АБАШИН В.Г.

80 *Симультанные операции в онкогинекологии*

КАЗУИСТИКА

КИРА Е.Ф., ЦВЕЛЕВ Ю.В., КАПЛун И.Б., ЖИРНОВОЙ В.М., ДИВИН С.В.

83 *Редкие случаи сочетанных огнестрельных ранений женских половых органов в мирное время*

СТРАНИЧКА ИСТОРИИ

ПИЛЬКЕВИЧ Р.П., ГАЙВОРОНСКИХ Д.И.

87 *Эволюция методов планирования семьи*

НАУЧНАЯ ЖИЗНЬ

ДЫМЧЕНКО Л.М.

92 *Международное сотрудничество и подготовка акушеров*

НЕМНОГО ЮМОРА

93 *Из ответов курсантов военно-медицинской академии на занятиях, зачетах и экзаменах*

К АВТОРАМ ЖУРНАЛЬНЫХ ПУБЛИКАЦИЙ

94 *О порядке подачи материалов в редакцию*

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

АЙЛАМАЗЯН Э. К.

чл.-корр. РАМН, д. м. н., проф.

БАСКАКОВ В. П.

д. м. н., проф.

ГУРКИН Ю. А.

д. м. н., проф.

ЕВСЮКОВА И. И.

д. м. н., проф.

КИРА Е. Ф.

д. м. н., проф.

КРАСНОПОЛЬСКИЙ В. И.

чл.-корр. РАМН, д. м. н., проф.

ПОТИН В. В.

д. м. н., проф.

РЕПИНА М. А.

д. м. н., проф.

СЕРОВ В. Н.

чл.-корр. РАМН, д. м. н., проф.

СМЕТНИК В. П.

д. м. н., проф.

ЦВЕЛЕВ Ю. В.

чл.-корр. РАЕН, д. м. н., проф.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Абрамченко В.В. (С.-Петербург)

Жаркин Н.А. (Волгоград)

Кочеровец В.И. (Москва)

Кошелева Н.Г. (С.-Петербург)

Никонов А.П. (Москва)

Новиков Б.Н. (С.-Петербург)

Орлов В.М. (С.-Петербург)

Савицкий Г.А. (С.-Петербург)

Савичева А.М. (С.-Петербург)

Суслопаров Л.А. (С.-Петербург)

Ярославский В.К. (С.-Петербург)

РЕДАКЦИЯ:

Главный редактор **Е. Ф. КИРА**

Заместители главного редактора

Ю.В. ЦВЕЛЕВ, В.П. БАСКАКОВ

Ответственный секретарь

к.м.н. **В. Ф. БЕЖЕНАРЬ**

Корректор

Л. В. ВОРЧЕНКО

АДРЕС РЕДАКЦИИ:

94175, Санкт-Петербург,

ул. Клиническая, 4

Контактные телефоны:

главный редактор

(812) 329-7144;

зам. главного редактора

(812) 542-5389; 248-3309

ответственный секретарь

(812) 248-3373

факс

(812) 428-8254, 329-7145

Журнал зарегистрирован

Государственным комитетом

РФ по печати № 016387

от 21 июля 1997 г.

Лицензия ЛР № 064689

от 5 августа 1996 г.



Яблочко СО



THE ABSTRACTS

Novikov B.N.

Main metrics of operation obstetrics of establishments of St.-Petersburg

In St.-Petersburg there are 10 maternity houses, 3 clinics of obstetrics and gynecology and 47 female advice at a present time. The last time is marked lowering an amount of delivery up till 32-34 thousands per year. Increase of frequency extragenital of a pathology of pregnant is marked. 2/3 of delivery flow past with complications. The most often there are the anomalies of a contractive activity of uterus and bleeding in III period of delivery and postpartum period. The frequency of operation cesarean section of a cut makes 11-13 % from a total number of delivery.

Mother's mortality is in bounds from 31.9 till to 34.4 for 100000 living babies. An average metric of perinatal mortality is 12.4‰. According to the concept of development of public health services of city creation of out-patient separations in maternity houses is planned.

Bezhenar V.F.

Influence of a complex of the factors of a radiating catastrophe on a state reproductive health of the women.

Some data in an article about learning of influence of a complex of the factors Chernobyl's catastrophe on reproductive health of the women which taking part in liquidations accident, living and evacuated from radioactive-polluted of territories (RPT) are represented of. On the basis of spent researches dependence between effect of the factors of radiating accident and growth of a gynecology and somatic diseases of the women-liquidators and evacuated from RPT in 8 years after accident is detected. A leading place of gynecology pathology in a structure of diseases of the women-liquidators is shown. Significant number of the liquidators (18.7 %) with a central level of a defeat in a endocrine system is detected. Is installed, that the influence of the factors of radiating accident to a female organism is accompanied by creation disbalance in the system immunoregulatory of cells. The women which live in conditions of chronic effect of small of dozes ionizing radiation, develops secondary immunodeficient a state as violation as cell-like, and humoral of a link of immunity. Creation of a unstable state henom at women-liquidators of consequences of accident, saved on stretch 8-9 years after accident is detected.

Novickij A.A., Dudarenko S.V., Bobrov L.L.,
Obresan A.G.

A problem of health of the woman and an adaptation to the varying ecological and professional factors.

In an article generalizing own scientific data of the authors on influence of the varying factors of the social and ecological environment, joined by a syndrome chronic adaptive strain, on health the woman are represented. In an outcome of studying of mechanisms of development of the given syndrome, the authors allocate a few its links: hypothymic variant of dezadaptation, disintegration of the function of systems hypothalamic-hypophysis-thyreoid of iron and hypothalamic-hypophysis-subrenal-ovarian, depressing glucose and activation lipoid of metabolism process, development lipoid perocsidation and damage of diaphragms of heavily divided cells (immunity of the system, of a gastric-intestinal tract and other).

Ailamasian E.K., Zainulina M.S.,
Petrishev N.N.

To a problem the markers of vessels wall at EPH-gestosis.

Content in blood of markers of damage of a vessel wall (factor Willebrand, tissue of a catalyst plasminogen, cells circulating in blood endothelium), and also intravessel an aggregate platelets and uterine-placental bloodcurrent at 205 patients, among which woman with physiological current of pregnancy and with EPH-gestosis of a various degree of weight is investigated. The patients with nephropathy and preeclampsy were divided into groups depending on a method of treatment.

The 46 pregnant with EPH-gestosis of a various degree of weight was carried by clofelin in a daily doze 0,00015-0,0003 g during 7-10 days, 42 women therapy (the course doze 25,5-27 g of dry substance) is spent

magnesium, 59 pregnant received clofelin and magnesium therapy in the above-stated doses. The group of comparison formed 38 patients.

It was shown the important value of a research of markers of damage endothelium for diagnostics, definition of a degree of weight and control for efficiency of therapy pregnant with EPH-gestosis. Clofelin and magnesium, used for treatment of pregnant with EPH-gestosis as is independent, and in a combination, have endotheliumprotection operation, as reduce in authentic decrease of a content in blood of a marker of vessel's disorders of circulating cells endothelium, and also reduce intravessel an aggregate of platelets and improve uterine-placental bloodcurrent.

Simchera I.A., Kira E.F., Dobrynin V.M.

Therapy of candidosis vulvovaginitis at pregnancy

Clinical effectiveness gyno-pevaryl (GP) is investigated at treatment acute (30 women) and chronic (38 patients) candidosis vulvovaginitis in the period of pregnancy. In an end of course of treatment GP clinical and laboratory the confirmed recovery is marked in the first group at 80.0 % patients, in the second and the third - at 76.3 % patients. Gynopevaryl is an effective preparation for local treatment acute and chronic candidosis vulvovaginitis.

Mardaleyshvili I.G., Orlov V.M.

Physical and sexual development peculiarities of reproductive function of girls born of mothers feature sclerocystic ovary syndrome (SCOS)

12-17-years old girls born of mothers feature SCOS (n=46) and control group (n=52) were inspected about physical and sexual development by special methods. The distinguishes were obtained. The studies have shown a high incidence (46%) of disharmonic physical development of girls born of mothers feature SCOS because of discrepancy between body weight and growth.. The sexual undevelopment of them was caused by immature of mammae, too late menarche and growing menstrual disorders. Five cases of laparoscopy of affected individuals were shown the presence SCOS.

Lebedzevich Iu.S.

Application perftoruglerods for treatment fetal intranatal hypoxia (experimental research).

Learning influence perftoruglerods of connections on current and outcome of pregnancy in experiment is spent. Efficiency is proved applications perftorans in a doze 10 mg/kg of a mass for treatment of chronic fetal intranatal hypoxia. Is shown favorable therapeutic effect on metrics peroxide lipide oxidetion, state born of fetus and mechanism of its implementation is justified.

Repina M.A.

A place of a preparation «Divina» in treatment perimenopausal of disorders.

In an article are considered problems of effective application of a preparation «Divina» for hormone replacement therapy (HRT) at patients in perimenopausal period.

Babkin P.A., Petrov S.B., Shpilenja E.S.

Experience of application urotractin at treatment of infections of urinary paths at the women

Clinical research urotractin for treatment of infections of urinary paths at 23 women was spent. Was shown, that week course on 400 mg two times in days reduced to full disappearance of bacteria in urine at 1/3 patients, at 30% of the women bacteriuria did not exceed 10³ KOE/ml; at majority of patients during of treatment quickly stopped urogenital symptoms. The authors consider that urotractin is a rather effective preparation, not rendering influences to a trial function of an organism.

Ablullaev D.N., Abramchenko V.V., Cirkin V.I., Kaplenko O.V.

Calcium calcium's in complex the process of regulations activity at anomalies the labour of delivery, gestosis, hypertonic diseases and cardio-vascular distonia on the hypertonical type.

In article according to the experience of different test, which took place on 943 parturients the prescriptions for application calcium calcium's in sorts are formulated.

Melnikova S.E., Orlov V.M., Gelman V.Ja.,
Kalcov M.I.

**Prediction of development
postpartum infectious of dis-
eases depending on a degree
infection of placenta.**

In article outcomes of a research 636 histories of neonates were represented. Among them - 340 patients with postpartum infectious diseases have made the main group, 296 women with physiological postpartum period – control group. The degree of infection the placenta was determined by the research of hystology. In an outcome of a research was installed, that at the women with postpartum infectious diseases by diseases inflammatory changes in placenta met in 2.5 times more often, than at the women of control group. In addition analysis of the factors, influential on infection of placenta during pregnancy and neonatus, was spent. Obtained data specify, that in development postpartum infection diseases the important prognostic criterion is presence of inflammatory changes in placenta. Expediency of a hystology research is justified.

Radzinskij V.E., Ordijanc I.M.
**Atrophic colpitis. Pathogenesis.
Preventive treatment.
Treatment.**

Main links pathogenesis of atrophic colpitis were considered, were investigated dependence urogenital of infections and of trofic violations at the women in the menopausal period. The most expressed changes on the part of microbiological and cytological of metrics with the purpose of development of methods of preventive maintenance and treatment colpitis at the women of the menopausal period were appreciated. In the programme of treatment were included preparations for restoring microbiocenosis of an organism. It was shown, that, apart from hormone replacement therapy, the preventive maintenance atrophic colpitis is impossible without normalisation biocenosis of urogenital of a tract.

Tsevelev Iu.V., Dolgov G.V.
**Immune and biochemical
mechanisms of adaptation of a
female organism to a surgical
stress.**

Immune and biochemical mechanisms of adaptation at the gynecology patients with was not aggravated (sanogenetic) current postoperative period (n=334) and at the sick women with postoperation inflammatory complications were detected (n=133). For the sick women with was not aggravated current postoperative period are characteristic temporary stressory T- and B-immunosuppression, fast activation proteins of an acute phase of an inflammation, that reduces to active sanation of a zone of surgical interference. The complicated current of postoperation period is characterised long T- and B- immunosuppression, rise of a level of molecules of an average mass and maloun dialdehydes, slow activation proteins of an acute phase of an inflammation, that reduces to slow sanation of a zone of surgical interference and is one of «internal» conditions for implementation inflammatory of complications.

Abramchenko V.V., Sherbina L.A., Nikitin
S.V., Nikitin A.V., Kuzminih T.U.

**The role of nitric oxide and its
donors in uterus contractility
regulation.**

This article present comprehensive data on uterine contractility regulation by nitric oxide, including systematised contemporary data on the status and function of the human nitroxidergic vasodilator system, and our experience in threat of pregnancy interruption management by nitroglycerin given with the transdermal therapeutic system Deponit 5 (Schwarz Pharma, Germany). To control contractile uterine activity in pregnant women with pathologic preliminary period, the authors successfully used sublingual application of Nitrolingual aerosol (G. Pohl-Boskamp GmbH and Co, Germany) with prolongation of the effect by the Deponit system 5. As little as five minutes after aerosol application tocography revealed a decrease in uterine contraction frequency, duration and intensity. By effecting post- and preloading and lowering the resistance of spiral arteries, vasodilators provided increased intensity of placenta circulation, which had a great importance for ante- intranatal care of the fetus and newborn.

The advantages of nitric oxide donator application in obstetrics were also demonstrated.

Karpishenko A.I., Kira E.F., Molchanov O.L.
**Biochemical aspects of crea-
tion bacterial vaginosis.**

In the review new data and the author's original opinion of the biochemical mechanisms in pathogenesis of bacterial vaginosis are represented.

Baskakov V.P.
**Endometriosis at the present
stage.**

In the lecture modern sights on ethiology and pathogenesis of endometriosis are represented. Problems of its conservative therapy are considered.

Shvetsov M.V., Startseva N.V.
**Psychotherapy at the women
with threat incontinence of
pregnancy.**

Solid - oriented therapy and psychosomatic a research at 100 pregnant of the women with incontinence of pregnancy was spent. After 1-4 occupations at the patients disappeared all or majority of the complaints showed on the first occupation. 99 % of the women have given rise in time. The judgement express, that the pathology of pregnancy can be adequate understood and is eliminated by nontraditional medical approaches. It is obvious, that psychosocial and the behavioural factors bring in the contribution to a state of health. The realisation therapy, which focuses attention first of all on a patient, allows successfully to decide some problems of the obstetrical practice.

Efimenko N.A., Abashin V.G.
**Simultaneous of operation in
onkogynecology.**

Outcomes 80 simultaneous of operations at onkogynecological patients are considered. Variant of a classification simultaneous of operations in gynecology is offered.

Isakov V.A., Safronova M.M.
**Valaciclovir in therapy genital
herpes.**

In the article new data of therapy genital herpes are represented. Effectiveness therapy of valaciclovir are considered.

Kira E.F., Tselev Iu.V., Kaplun I.B.,
Zhirnovoi V.M., Divin S.V.
**Rare cases of combined
gunshot injuries of female
genital organs in peace time.**

In the article analysis two rare cases of combined gunshot injuries of female genital organs in peace time were represented.

Pilkevich R.I., Gaivoronskih D.I.
**The evolution of methods the
planning of family.**

*« ... But can you explain who Persej or Jason irritates you?
And what do force to torment your womb by your hand?
In gloomy gorges Armenia the tigers are not so severe.
And impossible that the lion tried to pull out the fetus.
But the gentle girls only could attempt on it.
And their own death expects them as a punishment... «
Ovidium.*

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Б.Н. НОВИКОВ
Кафедра акушерства и гинекологии
СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова,
Санкт-Петербург

ОСНОВНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ РАБОТЫ АКУШЕРСКО-ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА

В Санкт-Петербурге функционирует 10 родильных домов, 3 клиники акушерства и гинекологии, 47 женских консультаций. В последнее время отмечено снижение количества родов до 32-34 тысяч в год. Отмечено увеличение частоты экстрагенитальной патологии у беременных. 2/3 родов протекают с осложнениями. Наиболее часто встречаются аномалии сократительной деятельности матки и кровотечения в III периоде родов и послеродовом периоде. Частота операции кесарева сечения составляет 11-13% от общего числа родов. Материнская смертность находится в пределах от 31.9 до 34.4 на 100000 живорожденных. Средний показатель перинатальной смертности составляет 12.4‰. В соответствии с концепцией развития здравоохранения города планируется создание амбулаторных отделений в родильных домах.

Журнал
акушерства
и женских
болезней



Акушерско-гинекологическая служба Санкт-Петербурга представлена амбулаторными и стационарными учреждениями, подчиненными Комитету по здравоохранению, Министерству здравоохранения РФ, Академии медицинских наук. В городе и ближайших окрестностях функционирует 47 женских консультаций, 16 родильных домов, клиники акушерства и гинекологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Института акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта АМН РФ (ИАГ), Военно-медицинской академии. В акушерских стационарах города развернуто 1970 коек.

В соответствии со штатным расписанием, в амбулаторных и стационарных учреждениях работает 1100 врачей акушеров-гинекологов и более 1700 акушерок. На обслуживаемой территории проживает более 1300000 женщин фертильного возраста. Наиболее крупными районами города по числу женского населения являются Выборгский, Калининский, Невский, Приморский.

При наличии развернутой сети амбулаторных учреждений и стационаров, такого количества высококвалифицированного, как показывают итоги аттестации, персонала, возможно решение практически всех задач, стоящих перед акушерско-гинекологической службой.

В специальной литературе, средствах массовой информации активно обсуждаются демографические процессы, происходящие в стране в целом и отдельных ее регионах. Особое опасение вызывает снижение рождаемости. Если в середине 80-х годов количество родов в городе составляло 60-70 тысяч, то в 1995 г. зарегистрировано 34 423, а в 1996-м – 32 015 родов. Существенного роста количества родов в настоящее время ожидать не приходится. Более того, с точки зрения ряда специалистов, занимающихся демографическими проблемами в Северо-Западном

регионе России, роста рождаемости можно ожидать лишь после 2003-2005 года.

Уменьшение рождаемости, наряду со слабой материально-технической базой акушерских стационаров, послужило основанием к закрытию в последние годы ряда родильных домов города. Вместе с тем, в работающих стационарах наблюдается тенденция к снижению использования коек, в частности – в отделениях патологии беременности, с 263.9 в 1995 г. до 250.0 дней в 1996 г.

Коечный фонд для рожениц в стационарах города используется в среднем 223.8 дня в течение года.

Анализ деятельности отдельных учреждений показывает, что наиболее интенсивно койка работает в Центре планирования семьи и репродукции, в родильных домах №1 и АО «Прогноз». В то же время, в родильных домах №7, №9, №13 коечный фонд используется недостаточно активно. Количество свободных коек в акушерских стационарах города ежедневно колеблется от 300 до 600, составляя в среднем около 450 коек, т.е. около 25% всего коечного фонда. Аналогичная ситуация наблюдается в гинекологических стационарах, где по сводным данным ежедневно пустует около 400 коек. При сложившейся ситуации понятны настойчивые требования Комитета по здравоохранению о сокращении коечного фонда. Одним из путей реализации этих требований может стать слияние родильных домов, располагающихся в старых зданиях, с учреждениями, построенными в последнее десятилетие.

Подавляющее большинство беременных города наблюдаются в женских консультациях, причем в течение последнего года 62.3% из них встали на учет до 12-недельного срока. Это особенно актуально в нынешних условиях, когда большая часть беременных имеет различную соматическую патоло-

гию, частота которой у беременных из года в год растет.

Так, например, заболевания почек отмечены у 30.9%, сердечно-сосудистой системы у 15.4%, щитовидной железы у 4.6% беременных. В процессе наблюдения наиболее часто у беременных диагностируется анемия (32.0%) и поздний гестоз (31.0%).

В процессе родоразрешения физиологическое течение родового акта отмечено у 25.6% рожениц. В остальных же случаях имели место те или иные отклонения, осложнившие течение родов.

Первое место занимают аномалии сократительной деятельности матки (7.7%) и кровотечения в третьем периоде родов и раннем послеродовом периоде (2.2%). По-прежнему, что высокая частота осложнений родового акта требует внимательного ведения родов и своевременной рациональной терапии. При этом не может не вызывать тревоги тот факт, что в течение последних лет около 0.5% родов происходит в домашних условиях.

Полагаю, что мы не должны замалчивать тот факт, что в городе растет частота родов на дому, когда пособие оказывают медицинские работники – акушерки и врачи. В последнее время мы столкнулись со случаями, когда некачественное ведение родов привело к гибели новорожденных, а выхаживание родильниц потребовало значительных усилий от персонала родильных домов, куда госпитализировались эти женщины после помощи на дому небескорыстных «специалистов». Вызывает недоумение позиция прокуратуры города, не усмотревшей «состава преступления» в действиях этих врачевателей.

При стабильном уровне родов в Санкт-Петербурге в последние годы частота кесарева сечения составляет 12.8%, наложения акушерских щипцов 0.6%, перинеотомии 46.2%, ручных вхождений в полость матки 8.2%.

На протяжении последних двух лет стабилизировался на относительно низком уровне (по сравнению с общероссийскими данными) показатель материнской смертности. Если в 1994 г. показатель материнской смертности был равен 61.7, то в последние годы его величина составляла 31.9- 34.4 на 100000 живорожденных. Вместе с тем, нельзя не видеть здесь и большие резервы. В первую очередь снижения материнской смертности

возможно добиться за счет снижения смертности женщин от внематочной беременности и осложнений при прерывании беременности во II триместре.

На протяжении ряда последних лет наибольшая нагрузка по родоразрешению приходится на родильные дома №16 (1996 г. - 3 414), №6 (1996 г. - 3 368), №15 (1996 г. - 2 961). Применительно к нагрузке и профилизации родильных домов следует рассматривать основные показатели их работы. Наибольшую нагрузку по родоразрешению в случае преждевременных родов несет на себе родильный дом №16, где этот показатель из года в год остается высоким и составляет 16.8%. Здесь уместно отметить, что частота преждевременных родов в городе, несмотря на организационные мероприятия, совершенствование диагностики и терапии, не снижается уже в течение последних 5 лет, составляя 7.4-7.7% от общего числа родов.

Важнейшим показателем работы является частота кровотечений, операций, пособий в родах. Сравнительный анализ показывает, что по частоте кровотечений, превышающих территориальные показатели, лидируют роддома города Пушкина и АО «Прогноз». Это настораживает, так как перечисленные учреждения не являются специализированными, где концентрируются роженицы группы повышенного риска данного осложнения родов. Более того, следует отметить, что за последние годы частота кровотечений в родах в Пушкине не имеет тенденции к снижению. В этих учреждениях остается высоким уровень преждевременной отслойки плаценты, что обусловлено чаще всего гестозом и косвенно свидетельствует о недостаточной работе как амбулаторной службы, так и отделения дородовой патологии.

Частота операции кесарева сечения составляет в среднем 12.8% и может считаться оптимальной. Может быть оправдан более высокий процент кесаревых сечений в роддоме №6 (19.7%), ИАГе (20.2%) и не понятна высокая частота родоразрешения этой операцией в Крошитадте и Колтино.

Наиболее часто (1.3-1.7%) к наложению акушерских щипцов прибегают в родильных домах №6, №13 и в ИАГе.

Перинатальная смертность (ПС), по данным родильных домов, составляет 12.4‰. Наилучшие показатели ПС в последнее время имели родильные дома АО «Про-

гноз», Крошитадта, №6, 11, 13, СПбГМУ им. И.П. Павлова. Наиболее высокий показатель ПС в последние годы в родильном доме №16 - 20.4‰, что как и в родильном доме Сестрорецка связано с гибелью недоношенных детей.

Большой объем работы по наблюдению за беременными возложен на женские консультации (ЖК). Однако он несравненно меньше чем 5-7 лет назад. В последние годы наибольшее количество беременных наблюдалось в ЖК №№ 8, 19, 22, ТМО-33. Интегральным показателем деятельности ЖК, их связи со стационарами, может быть уровень ПС, оцениваемый по территориальному признаку. Наиболее низкие показатели ПС наблюдаются в Петроградском (4.7 ‰) и Выборгском районах города.

Важнейшим направлением работы ЖК является профилактика нежелательных беременностей. В Санкт-Петербурге ВМС контрацепции пользуются 8.3% женщин фертильного возраста, гормональными препаратами - 6.6%. Активно занимаются вопросами планирования семьи в ЖК №№ 9, 19, 24, ТМО-33 и других. С активностью работы в этом направлении связан уровень искусственных абортов. По сравнению с 80-ми годами абсолютное количество абортов безусловно снизилось и в настоящее время находится на уровне 60-65 тыс. в год.

Однако сравнительный анализ, к сожалению, свидетельствует, что число абортов при пересчете на количество женщин фертильного возраста не имеет тенденции к существенному снижению (50.7/1000). Не меняется и соотношение между количеством абортов и родов (204/100 родов).

Даже беглый анализ работы службы родовспоможения Санкт-Петербурга свидетельствует, что имеются большие резервы улучшения работы. В соответствии с концепцией развития здравоохранения, принятой недавно на выездном заседании правительства города, вопросам охраны материнства и детства должно быть уделено особое внимание. Перестройка и совершенствование службы на первом этапе видится в создании амбулаторных отделений при родильных домах для наблюдения за беременными, их последующего родоразрешения и ведения в послеродовом периоде.

ВЛИЯНИЕ КОМПЛЕКСА ФАКТОРОВ РАДИАЦИОННОЙ КАТАСТРОФЫ НА СОСТОЯНИЕ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ ЖЕНЩИН

В статье представлены данные об изучении влияния комплекса факторов Чернобыльской катастрофы на репродуктивное здоровье женщин, принимавших участие в ликвидации аварии, проживающих и эвакуированных из радиоактивно-загрязненных территорий (РЗТ). На основании проведенных исследований выявлена зависимость между воздействием факторов радиационной аварии и ростом гинекологической и общесоматической заболеваемости у женщин-ликвидаторов и эвакуированных из РЗТ через 8 лет после аварии. Показано ведущее место гинекологической патологии в структуре заболеваемости женщин-ликвидаторов. Выявлено значительное число ликвидаторов (18.7%) с центральным уровнем поражения в эндокринной системе. Установлено, что влияние факторов радиационной аварии на женский организм сопровождается формированием дисбаланса в системе иммунорегуляторных клеток у женщин-ликвидаторов. У женщин, проживающих в условиях хронического воздействия малых доз ионизирующего облучения, развивается вторичное иммунодефицитное состояние по типу нарушения как клеточного, так и гуморального звена иммунитета. Обнаружено формирование неустойчивого состояния генома у участниц ликвидации последствий аварии, сохраняющегося на протяжении 8-9 лет после аварии.

АКТУАЛЬНОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Крупнейшей радиационной аварией в истории человечества стала авария на Чернобыльской АЭС (ЧАЭС). Через 10 лет после катастрофы остается много нерешенных вопросов, противоречивых суждений о воздействии факторов аварии на возникновение и течение заболеваний у лиц, подвергавшихся их воздействию [1,2,3,5,9].

Основное внимание специалистов в первые годы после аварии было уделено изучению состояния здоровья населения, проживающего на радиоактивнозагрязненной территории (РЗТ) [3,7,8]. Оценка состояния здоровья одной из основных групп риска - участникам ликвидации последствий аварии посвящены немногочисленные работы, касающиеся некоторых специальных вопросов или оценке здоровья ликвидаторов в ближайший послеаварийный период [5,6]. Важно отметить, что категория «женщины-ликвидаторы» не нашла должного отражения в исследованиях по изучению последствий чернобыльской аварии [9,10].

Исследования, посвященные определению влияния последствий чернобыльской катастрофы на женский организм, касаются в основном воздействия факторов радиационной аварии на репродуктивную функцию женщин, течение беременности в раннем послеаварийном периоде и отдаленные сроки после аварии у жительниц РЗТ [3,8]. В них недостаточно нашли отражение вопросы влияния комбинации факторов аварийной ситуации на репродуктивное здоровье и специфические функции женского организма, а также на возникновение отдаленных эндокринологических, иммунологических, цитогенетических и др.

последствий.

Таким образом, возникла необходимость проведения сравнительного комплексного клинико-диагностического обследования когорт женщин-ликвидаторов, эвакуированных и постоянно проживающих на РЗТ, что в свою очередь должно обеспечить повышение эффективности необходимых мер по снижению отдаленных последствий чернобыльской катастрофы.

Целью проведенного исследования явилось: выявление закономерностей влияния комплекса факторов аварии на Чернобыльской АЭС на репродуктивное здоровье женщин ликвидаторов последствий аварии, эвакуированных из зон отчуждения и проживающих на радиоактивно-загрязненных территориях.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для реализации поставленной цели в период с 1991 по 1995 гг. проведено комплексное клинико-лабораторное обследование 2130 женщин. В том числе, первую группу составили 37 женщин, которые в 1986-1992 гг. принимали участие в ликвидации последствий аварии на ЧАЭС, 2-ю группу - 440 женщин, эвакуированных (отселенных) из РЗТ в 1986-1987 гг., находившихся на амбулаторном и/или стационарном обследовании и лечении в клиниках акушерства и гинекологии, военно-полевой терапии военно-медицинской академии (ВМедА). В 1991-1993 гг. у 1561 женщины (3-я группа), постоянно проживающих на территориях с уровнем радиационного загрязнения от 5 до 15 Ки/км², проведено изучение характера и особенностей гинекологической патологии, а также эндокринного и иммунологического статуса.

Для сравнения получаемых результатов и определения достоверности различий были отобраны соответствующие группы: 4-я – здоровые небеременные женщины репродуктивного возраста ($n=70$), 5-я – здоровые женщины в постменопаузе ($n=22$).

Проводимое обследование было условно разделено на два этапа – клинический и лабораторный. Клинический этап включал общегинекологическое и специальное обследование, проводимое во время амбулаторного приема и консультирования женщин. На втором этапе в различных лабораториях ВМедА и ЦНИРРИ Минздравмедпрома РФ проводились специальные эндокринологические, иммунологические, цитогенетические, радиометрические и др. исследования, определенные задачами работы.

Для получения математико-статистической информации на основании полученных данных проведена двухэтапная работа: на первом этапе осуществлялся сбор информации с помощью специально разработанного банка данных, позволяющего получать массивы данных, и на втором этапе – собственно математико-статистическая обработка массивов данных. Полученные цифровые материалы обрабатывались статистически с помощью адаптированных под поставленные задачи пакетов программ Quattro Pro (Ver. 4.0), SuperCalc (Ver 4.0) и прикладной статистической программы Statgraphics (Ver 3.0), ориентированных на анализ биомедицинских данных.

На этапе первичной статистической обработки данных для контроля качества исходной информации применен однофакторный дисперсионный анализ, который позволил выделить показатели, статистически достоверно отличающиеся от контроля ($p<0.05$) по F-критерию Фишера и t -критерию Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При изучении характера заболеваемости женщин-ликвидаторов в течение 1991-1994 гг. установлено, что ведущее место в ее структуре занимают болезни мочеполовой системы, причем основную часть из них – гинеколо-

гические заболевания (табл. 1).

Гинекологическая заболеваемость ликвидаторов в динамике возросла с 32.2% в 1991 году до 343.4% в 1994 году по данным Российского государственного медико-дозиметрического регистра (РГМДР), и до 945.9% (в 30 раз) при обследовании ликвидаторов в Военно-медицинской академии, что значительно превышает показатели по Санкт-Петербургу (см. диаграмму).

В структуре гинекологической заболеваемости ликвидаторов в 1992-1994 годах преобладали: доброкачественные заболевания шейки матки, фиброаденоматоз молочных желез, доброкачественные новообразования яичников и миома матки. По данным обследования ликвидаторов в 1994 году прослеживается тенденция к преобладанию гипер-

пластических процессов в органах-мишенях половой системы (табл. 2).

Среди женщин, эвакуированных из РЗТ в Северо-Западный регион России, наблюдалось некоторое снижение гинекологической заболеваемости в период с 1991 по 1994 гг. В 1991 г. гинекологическая заболеваемость у эвакуированных женщин превышала аналогичную у ликвидаторов в 2.5 раза, в 1992-1994 годах наоборот – была значительно ниже.

В структуре гинекологической заболеваемости эвакуированных в 1991-1994 годах также преобладали: доброкачественные заболевания шейки матки, воспалительные заболевания влагалища, матки и придатков; фибромиома матки, фиброаденоматоз молочных желез и нарушения менструального цикла.

При обследовании женщин, постоянно проживающих на РЗТ (3-я группа), гинекологические заболевания были выявлены у каждой второй женщины (556.7%). В отличие от ликвидаторов, основная доля в структуре гинекологической заболеваемости женщин, проживающих на территории с повышенным радиационным фоном, приходится на воспалительные заболевания гениталий (128.7%), далее следуют доброкачественные опухоли матки (109.5%), болезни шейки матки (98.0%) и нарушения менструального цикла (44.2%) (см. табл. 2).

Таким образом, на основании

полученных результатов можно говорить о высоком уровне гинекологической заболеваемости среди женщин-ликвидаторов, эвакуированных из РЗТ, и женщин, постоянно проживающих на территориях, подвергавшихся радиоактивному загрязнению. Среди гинекологической патологии у ликвидаторов и эвакуированных отмечается тенденция к росту доброкачественных гиперпластических процессов гениталий, а у женщин, постоянно проживающих в условиях хронического влияния малых доз радиации к росту воспалительных заболеваний гениталий, нарушений менструального цикла и фиброаденоматоза молочных желез. Полученные данные подтверждают необходимость дальнейшего динамического наблюдения за всеми вышеуказанными категориями женщин с целью своевременного принятия профилактических мер по снижению уровня заболеваемости и контроля за онкологической заболеваемостью.

Следует отметить, что при изучении особенностей клинического течения нарушений овариально-менструальной функции у женщин-ликвидаторов установлено, что по сравнению с доаварийным периодом частота дисфункций яичников достоверно возросла в целом в 4.3 раза, в том числе дисфункциональных маточных кровотечений в 7 раз (до 22.6%), меноррагий в 4 раза (до 12.9%), метроррагий в 3 раза (до 16.1%), полименореи в 4 раза (до 12.9%). Количество женщин с синдромом предменструального напряжения увеличилось с 19.3% (до аварии) до 29.0%, т.е. в 1.5 раза.

Число пациенток с сохраненным менструальным циклом к моменту обследования достоверно снизилось с 97% до 23%. (в 4.2 раза). Жалобы на нарушения менструального цикла у ликвидаторов возникали в среднем через 5.25 ± 1.1 года после работ в 30-километровой зоне.

Среди вариантов нарушений менструального цикла преобладал гиперменструальный синдром (см. график), свидетельствующий об относительной или абсолютной гиперэстрогении, формирование которой у обследуемых подтверждалось наличием у них целого ряда гиперпластических процессов, в том числе развитием миомы матки через 2-3 года после выполнения работ по ЛПА у 41.2% обследованных, причем в

Заболевания (МКБ-9)	Всего до аварии (1986) (n=332)		По Северо-Западному региону в:			
			1994 (n=99)*		1994 (n=37)#	
	аб.	%	аб.	%	аб.	%
Все болезни:	132.0	39.8	502.0	507.0	180.0	486.5
Новообразования	-	-	26.0	26.3	29.0	78.4
Болезни эндокринной системы	5.0	1.5	89.0	89.9	31.0	83.7
- в т.ч. ЩЖ	2.0	0.66	80.0	80.8	31.0	83.7
Болезни крови и кроветворных органов	3.0	0.9	10.0	10.1	1.0	2.7
Психические расстройства	5.0	1.5	48.0	48.5	9.0	24.3
Болезни нервной системы	3.0	0.9	81.0	81.8	10.0	27.0
- в т.ч. ВСД	1.0	0.3	50.0	50.5	9.0	24.3
Болезни органов кровообращения	23.0	6.9	28.0	28.3	14.0	37.8
Болезни органов дыхания	4.0	1.2	178.0	179.8	5.0	13.5
Болезни органов пищеварения	25.0	7.5	82.0	82.8	23.0	62.1
Болезни мочеполовой системы	5.0	1.5	67.0	67.7	77.0	208.1
в т.ч. гинекологические заб-я	4.0	1.2	40.0	34.3	73.0	197.2
Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани	13.0	3.9	59.0	59.6	20.0	54.0

* - данные Российского государственного медико-дозиметрического регистра (РГМДР);

- ликвидаторы, обследованные в клинике акушерства и гинекологии ВМедА;

ЩЖ - щитовидная железа;

ВСД - вегетососудистая дистония.

половине случаев (46%) с быстрым ростом опухоли. Дальнейшее прогрессирование ранее имевшегося фиброматозного процесса матки выявлено у 6.5% больных. Развитие доброкачественных новообразований яичников у больных с сохраненным циклом отмечали у 16.1% женщин, эндометриоза - у 3.2% женщин, фиброаденоматоза молочных желез - у 19.3% ликвидаторов.

Полученные эпидемиологические данные имели прямую корреляционную взаимосвязь с показателями лабораторного обследования, в особенности эндокринологического и иммунологического. Так, изучение уровня половых стероидных гормонов в сыворотке крови женщин-ликвидаторов показало более выраженное снижение прогестерона по сравнению с эстрадиолом в основных группах, что свидетельствует о наличии относительной гиперэстрогемии в сравнении с контролем (табл.3).

Анализ результатов гормо-

нального тестирования женщин-ликвидаторов и эвакуированных из РЗТ репродуктивного возраста показал, что в генезе формирования вторичные формы нарушения у ликвидаторов составили 42.2%, что в 2 раза превышает показатели группы жительниц РЗТ (24%). Вторичные эндокринопатии носили у ликвидаторов преимущественно тиреоидный - 29% и надпочечниковый - 13% характер, и достоверно превышали показатели по группе жительниц РЗТ - 9.6% и 6.7%. При этом у ликвидаторов отмечается значительный процент скрытых форм поражения эндокринных органов (18.7%). Первичные формы расстройств нейрогуморальной регуляции половой системы у ликвидаторов составили 40.5%, в том числе гиперпролактинемическая недостаточность яичников - 19.3%, что достоверно не превышает показатели в группе жительниц РЗТ - 14.4%.

Таким образом, выявление зна-

чительного числа женщин-ликвидаторов и жительниц РЗТ с центральным (гипоталамическим) уровнем поражения (гиперпролактинемическая недостаточность яичников), высокий процент гиперпластических процессов органов-мишеней на фоне относительной гиперэстрогемии свидетельствует о преимущественно регуляторном характере выявленных нарушений половой системы и требует внесения категории женщин-ликвидаторов в группу риска по развитию онкологической патологии половой сферы и молочных желез.

В результате иммунологического обследования в периферической крови женщин-ликвидаторов отмечалось увеличение относительного содержания Т-лимфоцитов с преобладанием в субпуляции Т-хелперов и снижением числа Т-супрессоров. Эти изменения приводили к достоверному возрастанию хелперно-супрессорного коэффициента у обследуемого контингента по сравнению с

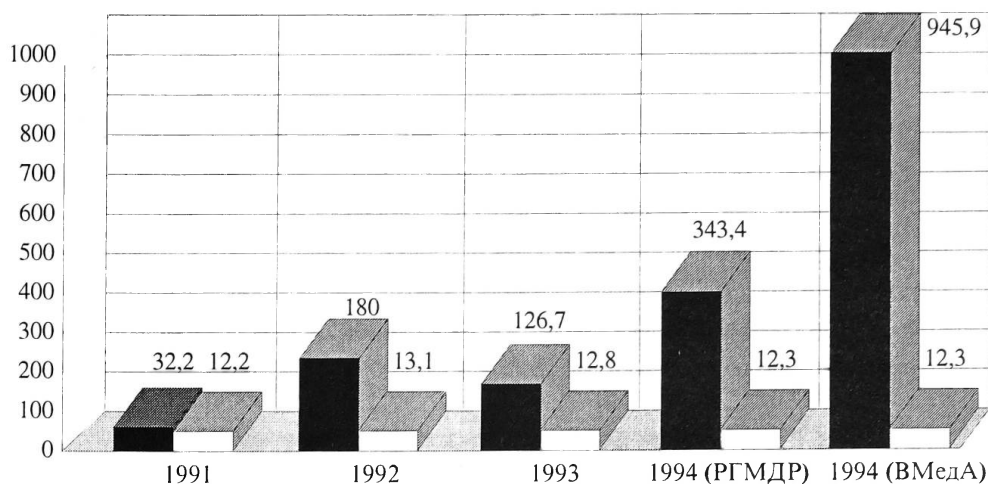


Рис.2. Динамика гинекологических заболеваемости женщин ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС и жительниц С.-Петербурга

■ Ликвидаторы □ Санкт-Петербург

Структура гинекологической заболеваемости женщин обследованных групп (‰).

Таблица 2

ЗАБОЛЕВАНИЯ	ОБСЛЕДОВАННЫЕ ГРУППЫ		
	Ликвидаторы (n=37), 1994 г.	Эвакуированные из РЗТ (n=440), 1994 г.	Жительницы РЗТ (n=1561), 1992 г.
Воспалительные заболевания гениталий	378.3	31.8	128.7
Миома матки	432.4	13.6	109.5
Болезни шейки матки	216.2	11.4	98.0
Нарушение менструального цикла	81.0	0	44.2
Опухоли яичников (доброкачественные)	135.1	4.5	34.5
Фиброаденоматоз молочных желез	216.2	11.4	11.5
Всего гинекологических больных:	945.9	38.6	556.7

Уровень гормонов в сыворотке крови женщин-ликвидаторов репродуктивного возраста с нормопролактинемической (1) и гиперпролактинемической (2) недостаточностью яичников ($X \pm mX$)

Таблица 3

ГОРМОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ (поздняя лютеиновая фаза)	ОБСЛЕДОВАННЫЕ ГРУППЫ		
	Контроль	ЛПА (1)	ЛПА (2)
Число обследованных	n= 28	n=9	n=6
ЛГ, МЕ/л	14.21±2.08	15.15± 2.41	8.50±1.58
ФСГ, МЕ/л	10.2±0.80	14.76±2.1	6.33±1.67
Пролактин, мкг/л	8.0±2.4	5.56±1.4	31.3±5.5*
Эстрадиол, пмоль/л	212.9±30.0	191.5±13.2	280.7±43.1
Прогестерон, нмоль/л	17.31±3.76	10.1± 5.8	9.66±5.89
Эстрадиол/Прогестерон (Э/П)	12.3	19.0	29.05
Кортизол, нмоль/л	348.6±46.3	106.1±56.1	196.6±32.6
T _α , нмоль/л	1.47±0.2	0.57±0.2	0.51±0.3
T _β , нмоль/л	69.9±8.7	38.2±1.2*	28.5±1.8*
ТТГ, МЕ/л	1.56±0.3	0.96±0.2	1.18±0.4

* - p<0.05 по сравнению с контролем.

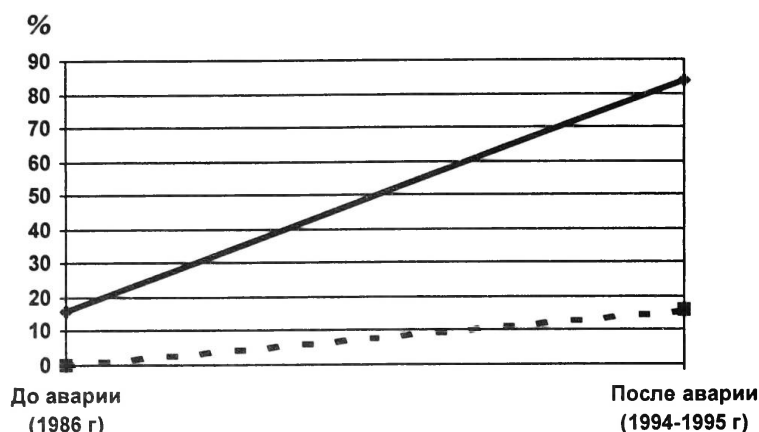


Рис.2. Формы нарушений менструальной функции у женщин-ликвидаторов репродуктивного возраста .

◆ Гиперменструальный синдром ■ Гипоменструальный синдром

контрольной группой ($p < 0.05$). Были выявлены нарушения также со стороны показателей гуморального звена иммунитета и неспецифической резистентности (табл.4).

Так, у женщин-ликвидаторов отмечалось уменьшение числа В-лимфоцитов и снижение концентрации СЗ-компонента комплемента. Однако, несмотря на снижение данных показателей, в плазме крови ликвидаторов наблюдали достоверное возрастание титров Ig M и E, а также тенденцию к увеличению уровня Ig G и A (табл.4). Важно отметить, что те или иные нарушения иммунного статуса наблюдались лишь у 46% обследованных лиц. Однако эти изменения носили в основном характер тенденций и не приводили к формированию выраженных стойких нарушений иммунного статуса организма ликвидаторов.

Анализ иммунограмм жительниц РЗТ выявил на фоне незначительного увеличения общего количества Т-лимфоцитов обратную зависимость, а именно - снижение Т-хелперов на фоне увеличения содержания Т-супрессоров по сравнению с контролем (табл.4).

При более подробном анализе полученных результатов установлено, что среди общего числа обследованных, количество женщин, имеющих выраженное снижение содержания Т-лимфоцитов, составляет 27.2%; процент женщин, имеющих низкие значения содержания Т-хелперов, равен 20%; повышенное содержание Т-супрессоров наблюдалось у 85% обследованных.

дованных.

Таким образом, несмотря на отчетливо выраженные признаки восстановления количественных параметров иммунной системы, изменения функциональной активности иммунокомпетентных клеток у обследованных сохраняются и в отдаленные сроки (8-9 лет) после аварии. При этом общее состояние системы иммунитета в группе женщин-ликвидаторов можно квалифицировать как субкомпенсированное, в то же время у обследованных 2-й группы изменения в иммунологическом статусе выражаются в супрессии иммунного ответа, что дополнительно повышает и во многом объясняет преобладание воспалительных заболеваний гениталий в данной группе.

При анализе цитогенетических исследований установлено, что у женщин-ликвидаторов наблюдалось значимое увеличение частоты хромосомных aberrаций ($3.06 \pm 0.7\%$) по сравнению с контролем ($1.67 \pm 0.01\%$, $p < 0.05$). Спектр aberrаций хромосом в группе ликвидаторов значительно расширяется за счет, как принято считать, радиационно-специфических дицентриков - $0.77 \pm 0.2\%$ (в контроле - 0% , $p < 0.01$) и ацентрических колец - $0.3 \pm 0.1\%$ (в контроле - 0% , $p < 0.05$), а также одиночных фрагментов - $2.76 \pm 0.4\%$, (в контроле - $2.57 \pm 0.30\%$, $p > 0.05$), парных фрагментов - $1.7 \pm 0.4\%$ (в контроле - $0.72 \pm 0.30\%$, $p > 0.05$). Полученные при цитогенетическом обследовании данные свидетельствуют о формировании неустойчивого состояния генома у

женщин-ликвидаторов, преимущественно за счет радиационно-специфических aberrаций хромосомного типа.

ВЫВОДЫ

1. Воздействие факторов радиационной аварии привело к росту гинекологической (945.9%) и общесоматической заболеваемости (4865.0%) у женщин-ликвидаторов и эвакуированных (38.6% и 784.0%) из радиоактивно-загрязненных территорий через 8 лет после аварии.

2. Гинекологическая патология занимает ведущее место в структуре заболеваемости женщин-ликвидаторов. Ее рост происходит за счет увеличения частоты доброкачественных новообразований матки (101.0%) и яичников (135.1%), нарушений менструального цикла (30.0%), воспалительных заболеваний гениталий (30.0%), а также фиброаденоматоза молочных желез (161.6%).

3. Выявление значительного числа ликвидаторов (18.7%) с центральным (гипоталамическим) уровнем поражения (гиперпролактинемическая недостаточность яичников), при отсутствии данных о прямом повреждающем действии комплекса факторов радиационной аварии на яичниковую ткань (гипергонадотропная аменорея), высокий процент гиперпластических процессов в органах-мишенях половой системы на фоне относительной гиперэстрогении свидетельствует о преимущественно регуляторном характере выявленных нарушений в эндокринной системе.

4. Влияние факторов радиаци-

ПОКАЗАТЕЛИ ИММУНОГРАММЫ	ГРУППЫ ОБСЛЕДОВАННЫХ		
	Контроль	Ликвидаторы	Жительницы РЗТ
	n= 88	n=32	n=110
T-лимфоциты, %	53.6±1.7	67.7 ±1.80*	57.3±0.08*
B-лимфоциты, %	25.0±1.2	12.50±1.60**	13.3±0.7*
T-хелперы, %	35.3±2.7	8.30±2.30*	28.3±0.6
T-супрессоры, %	21.3±0.41	48.40±2.75**	29.7±0.9
Коэфф. дифференцировки, ед	1.64±0.12	3.67±0.1*	0.95±0.1
РТМЛ с ФГА, %	40.5±1.8	77.80±5.04*	76.3±2.7*
РТМЛ с Кон-А, %	59.1±1.7	74.20±1.7*	-
C-3 компонент комплемента, г/л	0.84±0.02	0.65±0.1*	1.33±0.1
Ig M, г/л	1.15±0.06	1.74±0.3*	1.19±0.06
Ig E, г/л	0.90±1.23	4.06±1.9*	-
Ig G, г/л	11.5±0.50	13.1±0.9	11.4±0.52
Ig A, г/л	1.90±0.08	2.11±0.2	1.94±0.1

* - p < 0.05 ; ** - p < 0.01 по сравнению с контролем.

онной аварии на женский организм сопровождается формированием дисбаланса в системе иммунорегуляторных клеток у 46% женщин-ликвидаторов в виде одновременного существования процессов активации клеточного звена иммунитета (Е-РОК, Ет.р.-РОК) и угнетения функциональной активности иммунной системы (РТМЛ с ФГА и Кон-А). У женщин, проживающих в условиях хронического воздействия малых доз ионизирующего облучения, развивается вторичное иммунодефицитное состояние по типу нарушения как клеточного (Ет.р.-РОК) – у 20%, так и гуморального звена (М-РОК) иммунитета – у 36%, с медленными темпами его восстановления.

5. Воздействие комплекса факторов аварии привело к формированию неустойчивого состояния генома у участниц ликвидации последствий аварии, сохраняющегося на протяжении 8-9 лет после аварии, что проявляется в виде высокой частоты хромосомных aberrаций (3.06±0.4%), преимущественно за счет aberrаций хромосомного типа.

Литература.

1. Беженарь В.Ф. Состояние репродуктивного здоровья женщин под влиянием

комплекса факторов аварии на Чернобыльской АЭС. Дис. ... канд. мед. наук. - СПб: Би. - 1996. - 145 с.

2. Булдаков Л.А., Филлошкин И.В., Эйбус Л.Х., Ярмоненко С.П. Чернобыль. Вчера, сегодня, завтра. - М.: ИздАТ, 1994. - 120 с.

3. Гладышева О.В., Ижевский П.В. Неблагоприятные исходы беременности как возможные стохастические эффекты аварии на Чернобыльской АЭС в популяциях, подвергшихся воздействию ионизирующего излучения // Радиобиологический съезд. - Ч.1. - Киев. Пуццино, 1993. - С. 230 - 231.

4. Гофман Д. Чернобыльская авария: радиационные последствия для настоящего и будущего поколений. - Минск: Вышэйшая шк., 1994. - 573 с.

5. Гуськова А.К., Баранов А.Е. Гематологические эффекты у подвергшихся облучению при аварии на Чернобыльской АЭС // Мед. радиология. - 1991. - Т. 36, N 8. - С. 31 - 37.

6. Данные Государственного регистра лиц, подвергшихся воздействию радиации в результате аварии на Чернобыльской АЭС // Бюл. Радиация и риск. - 1992. - Вып. 1. - С. 67 - 131.

7. Железнов В.И., Ежова Л.С., Беляев Л.А. Структурные изменения плаценты женщин, проживающих в областях, загрязненных в результате аварии на

Чернобыльской АЭС // Актуальные проблемы влияния ионизирующего излучения на репродуктивную функцию. - Обнинск, 1992. - С. 28 - 30.

8. Краснопольский В.И., Федорова М.В., Ларичева И.П. и др. Особенности медицинской помощи беременным в регионах с повышенным уровнем радиации: Метод. рекомендации. - М.: Би., 1991. - 22 с.

9. Цвелев Ю.В., Кира Е.Ф., Беженарь В.Ф. и др. Методологические особенности изучения специфических функций женского организма при воздействии радиационного фактора // Труды Военно-медицинской академии. Военная гинекология. Состояние и перспективы. - 1996. - Т. 242. - С. 57-72.

10. Цвелев Ю.В., Кира Е.Ф., Никифоров А.М., Беженарь В.Ф., Бескровный С.В. Особенности эндокринной системы у женщин-ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС // Вестник Российской ассоциации акушеров и гинекологов. - 1996. - N. 2. - С. 60-62.

А.А. НОВИЦКИЙ, С.В. ДУДАРЕНКО,
Л.Л. БОБРОВ, А.Г. ОБРЕЗАН
Медицинский
профилактический центр «ФОСП»,
Кафедра общей терапии №1
Военно-медицинской академии,
Санкт-Петербург

ПРОБЛЕМА ЗДОРОВЬЯ ЖЕНЩИНЫ И АДАПТАЦИЯ К ИЗМЕНЯЮЩИМСЯ ЭКОЛОГИЧЕСКИМ И ПРОФЕССИОНАЛЬНЫМ ФАКТОРАМ

В статье представлены обобщающие собственные научные данные авторов по влиянию изменяющихся факторов социальной и экологической среды, объединяемые синдромом хронического адаптационного перенапряжения, на здоровье женщины. В результате изучения механизмов развития данного синдрома авторы выделяют несколько его звеньев: гипотимный вариант дезадаптации, дезинтеграция функции систем гипоталамус-гипофиз-щитовидная железа и гипоталамус-гипофиз-надпочечники-гонады, угнетение углеводного и активация липидного обменов, развитие липидной пероксидации и повреждение мембран интенсивно делящихся клеток (иммунокомпетентной системы, желудочно-кишечного тракта и др.).

*«Тот, кто первым назвал женщину прекрасным полом, хотел, быть может, сказать им нечто лестное для них, но на самом деле выразил нечто большее» .
(И. Кант)*

Здоровье женщины во многом определяет здоровье человеческой популяции. «Будущее принадлежит медицине предохранительной. Эта наука, идя рука об руку с лечебной, принесет несомненную пользу человечеству» (И.П. Павлов). В настоящее время вопросы предохранительной медицины вышли за пределы гигиены, санитарии. Возможно, здоровье как образ жизни, во многом дополняет слова известного ученого.

В настоящее время доказано, что механизмы психической адаптации к изменению социальной и экологической среды являются наиболее совершенными, но и наиболее ранимыми в условиях острого и особенно хронического напряжения, в котором проживает большинство населения в цивилизованных странах. В основе этих механизмов лежит личностная оценка, которая всегда преломляется через эмоциональную сферу. Нервная система через нервные медиаторы и гормоны оказывает непосредственное влияние на функциональное состояние клеток, органов, целостного организма. Эндокринно-метаболические сдвиги сразу же реализуются в изменении внутренней среды организма. Если эти изменения сопровождаются хроническим воздействием на организм экстремальных социоло-

гических и экологических факторов, то организм переходит на новый уровень гомеостаза [4,5]. Эмоциональная сфера как у мужчин, так и у женщин является первым и наиболее чувствительным механизмом, через который опосредуется влияние комплекса экстремальных факторов на организм.

Ведущей причиной развития этого состояния, по нашим данным, был не столько факт воздействия на организм изменений социальной и экологической среды (интенсивный труд, нервное перенапряжение, загрязненность внешней среды радионуклидами, солями тяжелых металлов и др.), сколько хроническое психотравмирующее воздействие, определяющееся «ожиданием реализации существующей угрозы». Среди обследованных мужчин и женщин в различных экологически неблагоприятных районах проживания различные симптомокомплексы нервно-психической неустойчивости отмечались в 70-83% случаев [2, 3]. В последние годы, по данным различных авторов [6,7,8,9,10,11], все чаще встречаются психопатологические состояния (пограничные с нормой) как стенического, так и гипостенического типа реагирования. По этим же данным в практике терапевтов все больше встречаются депрессии, астено-ипохондрии, психастении в сочетании с другими распространенными заболеваниями сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной и др. систем.

Данные психологические состояния, рассматриваемые как устойчивый гипотимный вариант

дезадаптации [2,3], являются предпосылкой для развития аллергических заболеваний, артериальной гипертензии, других психосоматических нарушений.

Второй по частоте встречаемости и интенсивности является неудовлетворенная потребность в спокойствии и взаимном доверии. Возникающее при этом напряжение часто приводит к развитию пограничных нервно-психических расстройств, заболеваниям нервной системы, сердечно-сосудистым болезням.

Исследование следующего уровня интеграции функций организма при проживании в условиях хронического социального и экологического напряжения показало, что изменению психо-эмоционального статуса соответствуют определенные изменения функции эндокринной системы.

При этом могут выявляться сдвиги в балансе гормонов, характерные адаптивным реакциям. Так, у мужчин и женщин в условиях хронического эмоционального и физического напряжения отмечены явления гиперкортицизма за счет повышения функциональной активности гипофиз-адреналовой системы при одновременном снижении в крови уровня инсулина [2, 3]. Известно, что глюкокортикоиды и инсулин являются антагонистами по действию на ключевые ферменты жирового и углеводного обменов. Глюкокортикоиды, увеличивая содержания цАМФ в клетке, способствуют мобилизации жира из жировых депо, а инсулин, повышая активность фосфодиэстеразы и снижая уровень цАМФ в клетке, наоборот, вызывает отложение жира. Кроме того, инсулин и глюкокортикоиды в какой-то степени регулируют процессы гликолиза и гликонеогенеза. Глюкокортикоиды ингибируют активность гексокиназы и повышают активность фосфоэнолпируваткарбоксикиназы в печени, при противоположном действии инсулина, что увеличивает синтез глюкозы из углеводов, т.е. обнаруженные

сдвиги гормонального статуса способствуют активации липидного обмена.

Немаловажным фактом, выявляемым при воздействии хронического социального и экологического напряжения, а также при соматических заболеваниях (гипертонической болезни, язвенной болезни и др.) у мужчин и женщин является дезинтеграция действия гормонов тиреоидной системы.

Гиперкортицизм и тиреоидная дисфункция оказывают тормозящее влияние на систему иммунитета и активность факторов неспецифической защиты. И это не единственная причина угнетения факторов специфической и неспецифической защиты организма, но об этом будет сказано ниже.

Явления дисфункции активности половых желез и особенно снижение уровня половых гормонов при ряде соматических заболеваний и в условиях хронического социального и экологического напряжения на фоне относительного снижения секреции инсулина способствует усилению катаболических процессов и нарушению белкового обмена, что на фоне несбалансированности питания может приводить к относительной белковой недостаточности и увеличению уровня потребления эндогенных белков (в первую очередь за счет белков лимфоидных клеток).

Таким образом, гормональная регуляция в условиях экстремального воздействия социальных и экологических факторов, а также при ряде соматических заболеваний способствует угнетению углеводного обмена, нарушениям белкового обмена и активации липидного. Еще работами Л.Е. Панина [4, 5] доказано, что торможение гликолиза, понижение уровня сахара в крови, мобилизация жира из жировых депо является свидетельством ослабления роли углеводов и повышения роли липидов в энергетическом обеспечении адапционных реакций.

В настоящее время считает-

ся доказанным, что в митохондриях, наряду с функционированием сопряженной дыхательной цепи, протекают перекисные и свободнорадикальные процессы, которые имеют значение в синтезе АТФ. Это означает, что различным клеткам организма присущ определенный стационарный уровень свободных радикалов, перекисей и гидроперекисей, образующихся в процессе нормального метаболизма. Кислородные радикалы неизбежно возникают в редокс-цепях митохондрий, микросом и при функционировании ряда дегидрогеназ и оксидаз, при этом наиболее «долгоживущими» являются перекиси липидов. Перекисное окисление липидов имеет важное значение в «разборке» биологических мембран, синтезе простагландинов, стероидных и тиреоидных гормонов и ряде других процессов [12, 13]. Однако при увеличении уровня перекисей в клетках выше определенного (оптимального) уровня в организме развивается «синдром липидной перекисидации» [1], который проявляется в универсальном повреждении клеточных мембран (плазматических, микросомальных, митохондриальных) с нарушением их проницаемости, возникновении артериолокапиллярного фиброза, образовании молекулярных «сшивок» липид-белок и нарушением ряда обменных процессов. Любое увеличение энергопотребления, которое обеспечивается за счет аэробного окисления по классической схеме, совершенно синхронно сопровождается увеличением образования продуктов свободнорадикального окисления [2,3]. Особенно ярко это проявляется при стрессорных состояниях, когда чем больше экстремальность воздействия вредного фактора, тем сильнее активация перекисного окисления, тем выше вероятность и выраженность повреждения мембран интенсивно делящихся клеток и срыва адапционных процессов.

На нейтрализацию продуктов перекисного окисления в организ-



ме направлена деятельность антиоксидантной системы, включающей в себя ферментное (глутатион-редуктаза, глутатион-пероксидаза, церулоплазмин, супероксиддисмутаза, каталаза) и неферментное (альфа-токоферол, бета-каротин, витамины А, РР и Р, аскорбиновая кислота, глутатион) звенья. В соматической патологии и в условиях хронического социального и экологического напряжения выявляется значительное напряжение функции антиоксидантной системы и истощение ее резервов, особенно неферментного звена. Накопление в организме продуктов перекисного окисления липидов, как уже указывалось выше, играет существенную роль в повреждении клеточных мембран, в том числе и иммунокомпетентных клеток и тем самым приводит к развитию иммунодефицитных состояний. Кроме того, повышенная концентрация в организме продуктов перекисного окисления липидов имеет важное значение в механизмах канцерогенеза, воспаления, лучевых повреждений, а также в патогенезе заболеваний органов желудочно-кишечного тракта, легких, сердечно-сосудистой системы, гениталий.

«Стыдно признаться, но из всех живых существ один лишь человек не знает, что для него полезно» (Плиний Старший). Пожалуй, на сегодняшний день эта загадка природы и человека становится все более открытой для ученых. На наш взгляд, комплексное участие в решении задач профилактической медицины врачей всех специальностей позволит разносторонне решать проблемы здоровья женщин, здорового образа жизни и, несомненно, здоровья и планирования семьи у лучшей половины человечества.

Литература.

1. Воскресенский О.Н. Значение системности биологического ингибирования перекисления липидов в атерогенезе. В кн. «Биоантиокислители». М. - 1975. - С.

121-125.

2. Новицкий А.А. Синдром хронического эколого-профессионального перенапряжения и проблемы сохранения здоровья личного состава в процессе военно-профессиональной деятельности // Труды ВМедА им. С.М.Кирова. Том 235. Спб, 1993. - с. 8 - 18.

3. Новицкий А.А. Синдром хронического эколого-профессионального перенапряжения и обоснование коррекции его проявлений с помощью комплексного препарата «Глутамевит» в условиях Афганистана. - Л.: ВМедА, 1987. - 92 с.

4. Панин Л.Е. Биохимические механизмы стресса. Новосибирск: Наука, 1983. - 233 с.

5. Панин Л.Е. Энергетические аспекты адаптации. Л.: Медицина, 1978. - 191 с.

6. Петрявская Н.В., Нестерович Н.А. Поведенческое выражение стадий хронического эмоционального стресса // Психофармакология эмоционального стресса и зоосоциального взаимодействия. - Л., 1975. - С. 41-46.

7. Торубаров Ф.С., Чинкина О.В. Психологические последствия аварии на ЧАЭС // Клиническая медицина. - 1991., Т. 69, № 11. - С. 24-28.

8. Ференц В.П., Прилипко В.А. Образ жизни населения, подвергшегося радиационному воздействию, как социально-гигиеническая проблема // Итоги оценки медицинских последствий аварии на ЧАЭС. - Киев. - 1991. - С. 232-233.

9. Фурдуй Ф.И. Физиологические механизмы стресса и адаптации при остром воздействии стресс-факторов. - Кишинев. 1986.

10. Яковлев Г.М., Новиков В.С., Хавинсон В.Х. Резистентность, стресс, регуляция. - Л.: Наука, 1990.-237 с.

11. Adams D.D, Baccelli G., Mangia G., Zanchetti A. Relation of cardiovascular changes in fighting to emotion and exercise // J. Physiol. (GB) - 1971. - Vol. 212. - P. 321-335.

12. S'uwu K., Nakano M. Tyroxine deiodination. Associated with NADPH-of dependent lipid peroxidation in a submicrosomal system.- Proc.Soc.Exp.Biol.and Med.,1975,- Vol 150. - P. 401-406.

13. Robak I., S'obanska B. Relationship between lipid peroxidation and prostaglandin generation in zalbit tussue. Biochem. Pharmacol., 1976. - Vol. 25. - P. 2233-2238.

Э.К. АЙЛАМАЗЯН, М.С. ЗАЙНУЛИНА, Н.Н. ПЕТРИЩЕВ

Кафедра акушерства и гинекологии
СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова,
Санкт-Петербург

К ВОПРОСУ О МАРКЕРАХ ПОВРЕЖДЕНИЯ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ ПРИ ПОЗДНЕМ ГЕСТОЗЕ

Изучено содержание в крови маркеров повреждения сосудистой стенки (фактора Виллебранда, тканевого активатора плазминогена, циркулирующих в крови клеток эндотелия), а также внутрисосудистая агрегация тромбоцитов и маточно-плацентарный кровоток у 205 пациенток, среди которых женщины с физиологическим течением беременности и с поздним гестозом различной степени тяжести.

Показано важное значение исследования маркеров повреждения эндотелия для диагностики, определения степени тяжести и контроля за эффективностью терапии беременных с поздним гестозом.

Клофелин и сульфат магния, применяемые для лечения беременных с поздним гестозом как самостоятельно, так и в сочетании, обладают эндотелиопротекторным действием, поскольку приводят к достоверному уменьшению содержания в крови маркера сосудистых расстройств – циркулирующих клеток эндотелия, а также уменьшают внутрисосудистую агрегацию тромбоцитов и улучшают маточно-плацентарный кровоток.

Известно, что в основе нарушений микроциркуляции в жизненно важных органах при позднем гестозе лежат такие основные взаимосвязанные между собой патогенетические механизмы, как сосудистые и волемические расстройства, а также диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови. Развитие сосудистых расстройств и диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови при позднем гестозе во многом связано с активацией сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза, изменения в котором часто предшествуют клиническим проявлениям гестоза. Повышение агрегационно-адгезивной функции тромбоцитов предрасполагает к развитию внутрисосудистого тромбообразования и вазоконстрикции, способных вызвать блокаду микроциркуляции и стойкое нарушение транскапиллярного обмена.

Пусковым моментом для осуществления адгезивно-агрегационной функции тромбоцитов является повреждение сосудистой стенки, возникающее при позднем гестозе в результате генерализованного спазма артериол, нарушения трофики и гипоксического поражения стенки сосудов. В результате повреждения эндотелия нарушается соотношение между тромбогенным потенциалом сосудистой стенки и ее тромборезистентностью [4].

Тромбогенный потенциал сосудистой стенки зависит от образования ее клеточными элементами таких веществ, как тканевой тромбопластин, коллаген, фибронектин, фактор Виллебранда, тромбоксан А₂, фактор активации тромбоцитов и других, одни из которых инициируют тромбогенез и образование фибрина, другие – адгезию и агрегацию тром-

боцитов. В физиологических условиях образование тромбогенных веществ ограничено, а при повреждении сосудистой стенки или активации эндотелия биологически активными веществами (интерлейкин -1, адреналин, гистамин, тромбин, эндотоксин и т.д.) значительно увеличивается. В интактных сосудах тромборезистентность преобладает над тромбогенностью, что и создает условия, предупреждающие избыточное фибринообразование, адгезию и агрегацию тромбоцитов. Тромборезистентность включает в себя механизмы, обеспечивающие антикоагулянтную активность сосудистой стенки (сульфатированные протеогликаны, антитромбин III, система протеина С), активацию плазминогена (сосудистый фактор), тормозящие адгезию и агрегацию тромбоцитов (простациклин, простагландин Е₁, оксид азота).

Для обозначения комплекса изменений состояния клеток эндотелия при позднем гестозе введено понятие «эндотелиальной дисфункции», основным проявлением которой является нарушение баланса между тромбогенным потенциалом и тромборезистентностью сосудистой стенки, что выражается в увеличении продукции таких вазоконстрикторов, как тромбоксан А₂ и эндотелин, выделяющихся в результате повреждения эндотелия и активации процессов внутрисосудистой коагуляции крови, и уменьшения синтеза сосудорасширяющих веществ, таких, как простациклин и эндотелиальный релаксирующий фактор. Исследования последних лет показали, что дефицит синтеза простациклина является специфичным для гестоза, а также важным патофизиологическим фактором развития позднего

Журнал
акушерства
и женских
болезней



токсико́за. Такой дисбаланс приводит к спазму сосудов, повышению агрегации тромбоцитов, снижению маточно-плацентарного кровотока, усилению сократительной деятельности матки. Однако это не единственные проявления повреждения сосудистой стенки при позднем гестозе. Другими важными факторами, обеспечивающими тромбоз и тромборезистентность сосудов, являются факторы Виллебранда и тканевой активатор плазминогена.

Известно, что содержание фактора Виллебранда в крови и его активность увеличены у больных с тромбозом глубоких вен, ишемической болезнью сердца, диабетической ангиопатией, при атеросклерозе, гипертонической болезни, ревматоидном артрите, что рассматривается при этих заболеваниях как показатель повреждения сосудистой стенки.

По мнению большинства исследователей, при физиологически протекающей беременности содержание фактора Виллебранда возрастает, однако причины этого повышения остаются неясными. Противоречивыми являются сведения о содержании в крови фактора Виллебранда при позднем гестозе. Одни авторы указывают на увеличение содержания фактора Виллебранда у беременных с поздним гестозом, особенно развившимся на фоне гипертонической болезни [7], другие – на уменьшение активности фактора Виллебранда [5]. Нет единого представления и о динамике тканевого активатора плазминогена у женщин с физиологическим течением беременности и поздним гестозом.

В связи с важностью изменений в сосудисто-тромбоцитарном звене гемостаза при позднем гестозе, медикаментозная коррекция этих нарушений занимает важное место в терапии гестоза. Вместе с тем в лечении беременных с поздним гестозом используются препараты, основной фармакологический эффект которых не связан с влиянием на систему гемостаза, однако они могут оказывать влияние на функциональную активность клеток эндотелия и тромбоцитов через специфические

рецепторы. Одним из таких препаратов является клофелин. Несмотря на широкое применение клофелина в акушерской практике, обусловленное отсутствием выраженных побочных эффектов, тератогенных и фетотоксических свойств, а также широким спектром фармакологического действия, эффективность применения клофелина при гестозе остается предметом дискуссии [1,2,3]. Отсутствуют также сведения о влиянии клофелина на сосудисто-тромбоцитарный гемостаз у беременных с поздним гестозом, хотя известно, что он влияет на коагуляционный гемостаз и в концентрированных, близких к терапевтическим, вызывает агрегацию тромбоцитов *in vitro* у здоровых доноров. В то же время, эффективность сульфата магния для лечения и профилактики позднего гестоза, а также дезагрегирующее действие препарата в отношении тромбоцитов общеизвестны, однако влияние сульфата магния как самостоятельно, так и в сочетании с клофелином на эндотелиоциты и тромбоциты у пациенток с гестозом оставалось неясным.

Целью настоящего исследования явилось определение ряда маркеров повреждения сосудистой стенки у беременных с поздним гестозом различной степени тяжести, а также исследование особенностей действия клофелина и сульфата магния на функциональную активность клеток эндотелия, тромбоцитов и маточно-плацентарный кровоток у пациенток с гестозом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под нашим наблюдением находилось 255 пациенток, из которых 10 – небеременных, 40 женщин с физиологическим течением беременности и 205 беременных с поздним гестозом различной степени тяжести, среди которых были пациентки с отеками беременных [20], 67 – с нефропатией I степени, 56 – с нефропатией II степени, 35 – с нефропатией III степени и 27 женщин с преэклампсией. Средний возраст беременных с гестозом составил 28,7 лет. Среди наблюдавшихся женщин с

физиологическим течением беременности 78% были первородящими и 22% – повторнородящими, среди пациенток с поздним гестозом – 73,1% и 26,9% соответственно. Обследование беременных проводилось при сроках 28-40 недель беременности.

Все обследованные с гестозом в зависимости от метода лечения были разделены на группы, сопоставимые по данным анамнеза и степени тяжести гестоза.

I группу обследованных составили 38 женщин, получавших общепринятое лечение: спазмолитические препараты (дибазол, папаверин, эуфиллин), седативные препараты (реланиум), по показаниям – препараты железа и инфузионную терапию (солевые растворы: физиологический раствор хлорида натрия, ацесоль; глюкозу). Это лечение проводилось всем беременным и из других групп.

II группу составили 42 беременные, которым наряду с общепринятым лечением проводилась магнезиальная терапия по следующей методике: первая (при тяжелом течении гестоза) и вторая инъекция сульфата магния – внутривенно капельно со скоростью 2 г/ч, последующие три (две) – внутримышечно, курсовая доза 25,5-27 г сухого вещества. В III группу вошли 46 женщин, получавших наряду со спазмолитиками клофелин в дозе 0,00015-0,00030 г в сутки перорально в течение 7-10 дней. IV группу составили 59 беременных, лечение которых включало клофелин в той же дозировке и сульфат магния по вышеприведенной методике. Средства, целенаправленно влияющие на сосудисто-тромбоцитарный гемостаз, не использовались.

Для определения содержания фактора Виллебранда и тканевого активатора плазминогена использовали иммуноферментный анализ с применением моноклональных антител к фактору Виллебранда, уровень тканевого активатора плазминогена определялся фотометрическим методом, содержание клеток эндотелия в крови определяли по методу Hladovec J.(1973), внутрисосудистая агрегация тромбоцитов

Содержание фактора Виллебранда (%), тканевого активатора плазминогена (в тЕ/мл) и циркулирующих в крови клеток эндотелия (ед/мл) у небеременных, женщин с физиологическим течением беременности и у беременных с поздним гестозом различной степени тяжести.

Показатель	Группы обследованных						
	Небеременные	Физиологическое течение беременности	Отеки беременных	Нефропатия I	Нефропатия II	Нефропатия III	Преэклампсия
Фактор Виллебранда	102.8±8.02	128.6±6.9*	172.2±6.8**	179.9±7.8**	195.1±8.2**	205.4±6.5**	269.6±7.3**
Тканевой активатор плазминогена	<300	<300	<300	938±90.6*	1106±76.3*	1407±82.4*	<300
Количество клеток эндотелия	8.2±0.9	11.9±1.3	19.7±1.1**	23.3±0.8**	27.9±0.7**	42.2±1.4**	49.5±1.6**

* - достоверные различия по сравнению с контролем 1 (небеременные) (p<0.05);

** - статистически достоверные различия по сравнению с контролем 2 (женщины с физиологическим течением беременности) (p <0.05).

исследовалась модифицированным методом *Wi* и *Hoak*, доплерометрия маточно-плацентарного кровотока осуществлялась на аппарате *Sonos -100* производства фирмы *Hewlet Packard*.

Забор крови для исследования на фактор Виллебранда, тканевой активатор плазминогена, внутрисосудистую агрегацию тромбоцитов производился до начала лечения, на фоне проведения внутривенной инфузии сульфата магния, через 24 часа после окончания курса магнезиальной терапии и через 7-10 дней от начала лечения клофелином либо сульфатом магния. Исследование клеток эндотелия в крови и доплерометрия маточно-плацентарного кровотока проводились до лечения и через 7-10 дней от момента его начала.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты наших исследований показали, что уже при доношенном сроке физиологически протекающей беременности происходит умеренное увеличение содержания фактора Виллебранда (таблица), что свидетельствует о нарастании тромбогенного потенциала сосудистой стенки, однако это не сопровождается появлением внутрисосудистых агрегатов тромбоцитов и, по всей видимости, является приспособи-

тельным механизмом, обеспечивающим гемостаз в процессе родов. Уровень тканевого активатора плазминогена при физиологическом течении беременности в отличие от содержания фактора Виллебранда не возрастает, что, по-видимому, связано с отсутствием процессов внутрисосудистого свертывания крови у здоровых беременных. Таким образом, уже при физиологическом течении беременности наблюдается нарушение соотношения между тромбогенным потенциалом сосудистой стенки и ее тромборезистентностью.

При развитии позднего гестоза содержание фактора Виллебранда значительно возрастает и коррелирует со степенью тяжести гестоза (коэффициент корреляции 0.67) (см. табл.), что свидетельствует об активации эндотелиоцитов, наиболее выраженной при тяжелом его течении. Другим источником увеличения содержания фактора Виллебранда в крови могут быть тромбоциты. В процессе активации и дегрануляции из альфа-гранул выделяется фактор Виллебранда. В пользу этого может свидетельствовать наличие корреляционной связи между содержанием фактора Виллебранда и внутрисосудистой агрегацией тромбоцитов (коэффициент корреляции 0.61). Представляет интерес сопоставление динамики содержания фактора Виллебранда при

позднем гестозе беременных различной степени тяжести и ристомицин-индуцированной агрегации тромбоцитов, отражающей функциональную активность фактора Виллебранда у этих пациенток. В результате анализа этих показателей обнаружены аналогичные по направленности изменения, однако при преэклампсии высокое содержание фактора Виллебранда сопровождается уменьшением ристомицин-индуцированной агрегации тромбоцитов и, следовательно, функциональной активности фактора Виллебранда. Вероятной причиной выявленного несоответствия между содержанием и активностью фактора Виллебранда могут быть качественные изменения мультимеров фактора Виллебранда, обнаруженные при гестозе. Важную роль в увеличении содержания фактора Виллебранда играет гиперкатехоламинемия, свойственная гестозу, а также возможное изменение содержания и (или) функциональной активности вазопрессина при этой патологии. Ряд авторов указывает на увеличение содержания вазопрессина при физиологически протекающей беременности, в то время как динамика вазопрессина при позднем гестозе остается неясной. Заслуживающая внимания гипотеза об изменении метаболической активности вазопрессина при позднем гестозе под действием фермента вазопрессиназы [9], в ре-

зультате чего образуется пептид, обладающий выраженной прессорной активностью и взаимодействующий со специфическими рецепторами эндотелиоцитов и тромбоцитов, пока недостаточно изучена. Возможно, важную роль в увеличении содержания фактора Виллебранда у обследованных женщин играет повышение чувствительности тромбоцитов и эндотелиоцитов беременных с поздним гестозом к вазопрессину, что было подтверждено нами при проведении исследования вазопрессин-индуцированной агрегации тромбоцитов.

У беременных с поздним гестозом уровень тканевого активатора плазминогена также значительно возрастает и коррелирует со степенью тяжести нефропатии (коэффициент корреляции 0.5) (см. табл.). Однако у беременных с преэклампсией наблюдается значительно более низкий уровень тканевого активатора плазминогена, чем у обследованных с нефропатией. Повидимому, прогрессирование позднего гестоза с дальнейшим повреждением сосудистой стенки сопровождается выраженным нарушением функциональной и метаболической активности эндотелиоцитов, что выражается в увеличении синтеза функционально малоактивных мультимеров фактора Виллебранда и снижении

продукции тканевого активатора плазминогена и простациклина. Такие глубокие нарушения функции эндотелия при тяжелом гестозе способствуют дальнейшему усугублению сосудистых расстройств и прогрессированию внутрисосудистой агрегации тромбоцитов, степень выраженности которой у обследованных беременных коррелирует с содержанием фактора Виллебранда (коэффициент корреляции 0.61).

Подтверждением прогрессирования повреждения эндотелия при увеличении степени тяжести позднего гестоза является выявленное нами увеличение содержания в крови клеток эндотелия, коррелировавшее со степенью тяжести гестоза (коэффициент корреляции 0.51) и уровнем протеинурии у обследованных женщин (коэффициент корреляции 0.57). Метод определения в крови циркулирующих клеток эндотелия (модификация Hladovec J. et al., 1973) был предложен нами для диагностики степени поражения сосудистой стенки при позднем гестозе беременных, он является простым, информативным, доступным любому родовспомогательному учреждению, поскольку не требует материальных затрат и специальной подготовки персонала. Увеличение циркулирующих в крови эндотелиоцитов наблюдалось рядом исследователей у

больных с различной патологией сосудов, например, у пациентов с периферическими сосудистыми расстройствами [8], при хронической никотиновой интоксикации [11].

Таким образом, повреждение сосудистой стенки при позднем гестозе приводит к многофакторному изменению функции эндотелиоцитов, затрагивающему процессы синтеза и секреции различных факторов, обеспечивающих тромбогенный потенциал и тромборезистентность сосудов, что наряду с увеличением в крови количества внутрисосудистых агрегатов тромбоцитов способствует прогрессированию сосудистых расстройств, диссеминированному внутрисосудистому свертыванию крови и нарушениям микроциркуляции в различных органах при этой патологии.

Результаты проведенного нами исследования содержания фактора Виллебранда и активности тканевого активатора плазминогена у беременных с поздним гестозом, получавших клофелин, показали, что после курса клофелина достоверного изменения этих показателей не наблюдалось, хотя известно, что клофелин уменьшает концентрацию в крови катехоламинов у беременных с поздним гестозом и способствует снижению уровня вазопрессина, которые оказыва-

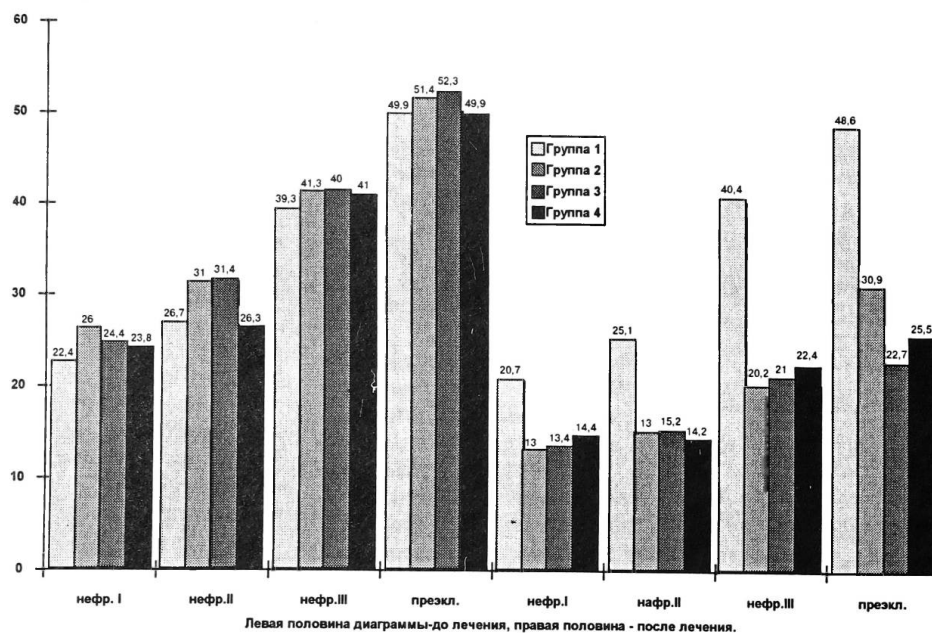


Рис. 1 Содержание циркулирующих клеток эндотелия в крови обследованных женщин до и после лечения.

ют влияние на процессы синтеза и секреции фактора Виллебранда. Вероятно, механизмы регуляции содержания фактора Виллебранда у беременных с поздним гестозом гораздо более сложны и остаются неясными. Доказательством этому служат и результаты обследования трех беременных с нефропатией I степени, страдающих болезнью Виллебранда, до и после лечения клофелином. После лечения у этих пациенток содержание фактора Виллебранда не изменилось. Обращает на себя внимание выявленное нами четырехкратное (в среднем) увеличение содержания фактора Виллебранда у пациенток с поздним гестозом, страдающих болезнью Виллебранда, значительно превышающее степень увеличения содержания ФВ у женщин с поздним гестозом без предшествующей патологии системы гемостаза. Увеличение содержания фактора VIII и фактора Виллебранда на 200-350% у беременных с болезнью Виллебранда было выявлено В.Н. Серовым и А.Д. Макацария [6], а также рядом других исследователей. Причины такого увеличения остаются неизвестными.

Не было выявлено также и специфического действия сульфата магния на эндотелиоциты, поскольку на фоне магнезиальной терапии было отмечено статистически недостоверное увеличение содержания ФВ и активности ТАП. Сходные результаты были получены Н.В. Раун et al. [10]. Исследователи не выявили изменения содержания ТАП и его активности, а также ангигена ингибитора ТАП после внутривенной инфузии сульфата магния здоровым донорам. Однако результаты проведенного исследования показали, что у всех беременных с поздним гестозом, получавших клофелин и сульфат магния, в отличие от общепринятого лечения спазмолитиками, после лечения произошло значительное (в 2 раза) уменьшение количества клеток эндотелия в крови (см. график). По-видимому, эндотелиопротекторный эффект клофелина и сульфата магния является неспецифическим и связан с расширением сосудов, снижением общего периферического сопротивления, улучшением перфузии тка-

ней и органов, а также уменьшением внутрисосудистой агрегации тромбоцитов. Вероятно, эти же факторы лежат в основе улучшения маточно-плацентарного кровообращения под действием этих препаратов, которое мы выявили у пациенток вне зависимости от степени тяжести гестоза. Существенным является тот факт, что и клофелин, и сульфат магния способствуют уменьшению внутрисосудистой агрегации тромбоцитов, однако лишь сочетание магнезиальной терапии с приемом клофелина приводит суммарно к развитию более быстрого и стойкого антиагрегантного эффекта, и именно у этой группы пациенток с гестозом отмечено наиболее значительное уменьшение протеинурии.

Учитывая важную роль нарушений в сосудисто-тромбоцитарном звене гемостаза в развитии позднего гестоза и другой акушерской патологии, а также многофакторность повреждения функции эндотелиоцитов и тромбоцитов, дальнейший поиск лекарственных препаратов, восстанавливающих нарушенную их функцию, является весьма актуальным. Наличие объективных маркеров повреждения эндотелия (фактор Виллебранда, тканевой активатор плазминогена, содержание в крови слущенных клеток эндотелия и других) позволяет направить усилия на поиски лекарственных средств, обладающих специфическим эндотелиопротекторным действием, применение которых может предотвратить либо ослабить развитие каскада патолофизиологических изменений, инициируемых повреждением сосудистой стенки.

Литература.

1. Гапковская Э.Л., Яковлева Л.В., Шифман Е.М. Антигипертензивная терапия при тяжелых формах артериальной гипертензии, обусловленной беременностью // Достижения, успехи, перспективы родильного дома № 1 города Петрозаводска: Сб. науч. тр. - Петрозаводск: "ИНКА", 1993.-С.15-17.
2. Зильбер А.П., Шифман Е.М., Вартапов В.Я. Терапия при тяжелых формах артериальной гипертензии, обусловленной беременностью //

Анест. и реаним.-1993.-№ 3.-С.37-40.

3. Меллина И.М., Тараховский М.А., Гутман Л.Б., Зайцева Н.Е. Особенности лечения гипертонической болезни клофелином у беременных// Врач. дело.-1991.-№7.-С.36-39.

4. Петрищев Н.Н. Тромборезистентность сосудов.-СПб: "АНТ-М", 1994.-130 с.

5. Репина М.А., Конычева Е.А. Состояние гемостаза у беременных с гестозом// Актуальные вопросы службы крови и трансфузиологии: Тезисы докладов Российской конференции 6-8 июня 1995г., Санкт-Петербург.-Санкт-Петербург, 1995.-С.157-159.

6. Серов В.Н., Макацария А.Д. Тромбоэмболические и геморрагические осложнения в акушерстве.-М.:Медицина, 1987.-288с.

7. Caron C., Goudeman J, Marey A., Beage D et al. Are haemostatic and fibrinolytic parameters predictors of pre-eclampsia in pregnancy-associated hypertension?// Thromb. Haemost.-1991.-Vol.66, № 4.-P. 410-414.

8. Davis J.W., Shelton L., Eigenberg D.A., Hignite C.E. et al.Effects of tobacco and non-tobacco cigarette smoking on endothelium and platelets // Clin. Pharmacol. Ther.-1985.-Vol.37.-P.529-533.

9. Krege J.h., KatzzV.L. A proposed relationship between vasopressinase altered vasopressin and preeclampsia// Med. Hypotheses.-1990.-Vol.31,№4.-P.283-287.

10. Ravn H.B., Vissinger H., Kristensen S.D., Husted S.E. Effect of intravenous magnesium infusion on platelet function and fibrinolysis //Thromb. Haemost. -1995.-Vol.73, №6.-P.1449.

11. Sinzinger H., Virgolini I., Fitsha P., Rauscha F. et al. Stabilization of endothelial lining and decrease in circulating endothelial cells one mechanism underlying the clinical action of PGE1?// Br. J. Clin. Pharmacol.-1988.-Vol.25.-P.775-776.

**И.А. СИМЧЕРА, Е.Ф. КИРА,
В.М. ДОБРЫНИН**

Кафедра акушерства и гинекологии
Военно-медицинской академии,
НИИ Военной медицины МО РФ,
Санкт-Петербург

ТЕРАПИЯ КАНДИДОЗНЫХ ВУЛЬВОВАГИНИТОВ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

**Изучена клиническая
эффективность Гино-
Певарила (ГП) при лечении
острого
(30 пациенток) и
хронического
(38) кандидозного
вульвовагинита во время
беременности. В конце курса
лечения ГП клинически и
лабораторно подтвержденное
выздоровление отмечено в
первой группе у 80.0%
женщин, во второй и третьей
- у 76.3%. Гино-Певарил
является эффективным
препаратом для местного
лечения острых и
хронических кандидозных
вагинитов.**

До настоящего времени инфекции влагалища относятся к числу наиболее частых заболеваний у женщин. Среди них кандидоз стойко занимает второе-третье место, его частота по нашим и зарубежным данным составляет в среднем 31.3% и неуклонно растет [1, 4, 9, 14].

Вагинальный кандидоз (ВК) у беременных встречается по различным данным в 30-40% случаев [13]. Перед родами этот показатель, достигает 44.4% [10,11]. Столь высокая частота возникновения кандидозов влагалища во время беременности обусловлена рядом факторов:

1) изменениями гормонального баланса во время беременности, в частности - гиперэстрогении организма,

2) накоплением гликогена в эпителиальных клетках, обусловленного увеличением количества эстрогенов,

3) иммуносупрессивным действием высокого уровня прогестерона и присутствием в сыворотке крови иммуносупрессорного фактора, связанного с альфа-2-глобулином.

Установлено, что имеется связь между частотой возникновения ВК и рядом факторов риска: паритет, возраст, изменение гормонального статуса до беременности (прием оральных контрацептивов, сахарный диабет), течение и срок беременности, социальный статус [11,13]. В 54% случаев ВК возникает при беременности на фоне сахарного диабета или гестоза. Существует связь между сроком беременности и частотой возникновения ВК. Так, при сроке беременности 24 недели частота ВК составляет

22.5%, 28 недель - 30%, а 36 недель - 27.5% [10]. *S. albicans* вызывает заболевания у женщин в 26% наблюдений, в анамнезе которых одни или двое родов, а после третьих родов эта цифра удваивается [12]. Что касается социального статуса, то у служащих частота ВК в популяции составляет 26.1%, а у рабочих - в 2 раза выше [13].

Основная роль в возникновении ВК принадлежит *S. albicans*. Этот вид гриба выделяют в 84.2 - 91.0% всех случаев [11,13]. В меньшем проценте случаев высеивают *Candida glabrata* и *Candida parapsilosis* - 5-17.5%.

Основным резервуаром грибов *Candida* является кишечник, из которого они проникают в гениталии женщин. В основе патогенеза ВК лежит адгезия грибов к эпителиальным клеткам влагалища, что приводит к колонизации слизистых оболочек грибами. Адгезия представляет собой результат взаимодействия адгезинов гриба, расположенных на его стенке, и комплементарных им рецепторов эпителиоцитов влагалища. По данным В.Л.Быкова (1986), полость влагалища благоприятна для прикрепления *Candida* к эпителиоцитам и колонизации их на слизистой оболочке: необходимые уровни питательных веществ (в частности высокая концентрация глюкозы, возрастающая при беременности), оптимальная температура. При этом изменение микробиоценоза влагалища (дисбактериоз, вирусные и бактериальные инфекции), а также низкие значения pH влагалищного содержимого способствуют усилению адгезии грибов рода *Candida* [2,15].

Группа	Способ введения	Суточная доза, мг	Продолжительность курса, дней
I	интравагинально	150	3
II	интравагинально	150	6*
III	интравагинально	100	7

* - Курс по 3 дня с интервалом в 7 дней

Одним из основных факторов риска возникновения ВК во время беременности являются антибактериальная терапия и анемия [1, 9]. Кандидоз влагалища может быть причиной ряда осложнений во время беременности (самопроизвольный выкидыш, угроза прерывания, преждевременные роды, инфицирование плода и новорожденного). По данным ряда авторов, самопроизвольные выкидыши на ранних сроках беременности, угроза прерывания беременности увеличиваются в 1.5 раза, преждевременные роды, инфицирование плода и новорожденного - в 2.4 раза [5,7]. Инфицирование плода может произойти при прохождении через родовые пути вследствие проникновения возбудителя в амниотическую жидкость, при аспирации инфицированных вод [3, 6].

У новорожденных от матерей с кандидозом родовых путей может возникнуть широкий спектр заболеваний: от грибковых поражений ротовой полости, что создает трудности при кормлении, до клинической картины энцефалита, энтерита, грибкового сепсиса, пневмонии, генитальной инфекции [6].

Для ВК во время беременности характерно бессимптомное течение заболевания и частые рецидивы (13-22% наблюдений) [1, 4, 15].

Клинические проявления ВК во время беременности зависят от формы заболевания. При остром кандидозном вульвовагините больные предъявляют жалобы на зуд, жжение, дизурию, обильные молочные выделения из половых путей. При хронической форме беременные жалуются на обиль-

ные, гомогенные, белого цвета, чаще с неприятным запахом, выделения, которые могут быть от умеренных до скудных. Иногда жалоб вообще нет.

Исходя из сказанного становится очевидным, что ВК является не только гинекологической, но и серьезной акушерской проблемой. Следовательно, поиск новых способов лечения этого заболевания у беременных определяет актуальность исследований и становится реальным путем снижения материнской и детской заболеваемости и смертности.

Во всех группах проводилось лечение Гино-Певарилом (Янссен-Силаг, Швейцария), активным действующим веществом которого является эконазол нитрат (группа имидазола). Гино-Певарил (ГП) - это новый антимикотик с широким спектром противогрибковой и антимикробной активности. Препарат активен в отношении дрожжей, плесеней и грам-положительных бактерий. ГП в опытах *in vitro* обладает выраженным фунгицидным действием, изменяя проницаемость клеточных мембран гриба. Проникая в клетку, эконазол подавляет репликацию РНК и синтез белков, разрушает липидосодержащие продукты метаболизма в митохондриях [8]. Молекула содержит три атома хлора в отличие от четырех атомов хлора у большинства имидазолов. Меньшие размеры молекулы облегчают растворимость эконазола в липидах, что позволяет препарату лучше проникать в глубь тканей. Известно, что для успешной терапии микотических поражений важна не столько длительность проведения лечения, сколько ко-

личество активного противогрибкового препарата [4,14].

Исключительно важным является отсутствие влияния ГП на состояние плода, течение и исход беременности. По данным разных авторов, в большом числе наблюдений не было обнаружено мутагенного и тератогенного воздействия на плод или связи с осложнениями раннего постнатального периода новорожденного [1, 4, 14].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В соответствии с поставленными задачами в клинике акушерства и гинекологии Военно-медицинской академии в период с 1995 по 1997 гг. было обследовано 68 беременных в возрасте от 19 до 39 лет в разные сроки гестации. У всех пациенток диагностирован ВК на основании предъявляемых жалоб, обнаружении *Candida albicans* при микроскопических и микробиологических исследованиях.

Все женщины были распределены на три группы, достоверно не отличающиеся по эпидемиологическим характеристикам (возраст, масса тела, профессия, семейное положение, акушерский и гинекологический анамнез).

В первую группу вошли 30 женщин, у которых был диагностирован острый кандидозный вагинит. Во вторую - 21, в третью - 17 беременных с хроническим кандидозным вагинитом, выделенные по способу применения и суточной дозе ГП.

Способы применения ГП представлены в таблице.

Повторные визиты к врачу и оценку эффективности лечения проводили через один месяц после окончания терапии. Одним из ус-

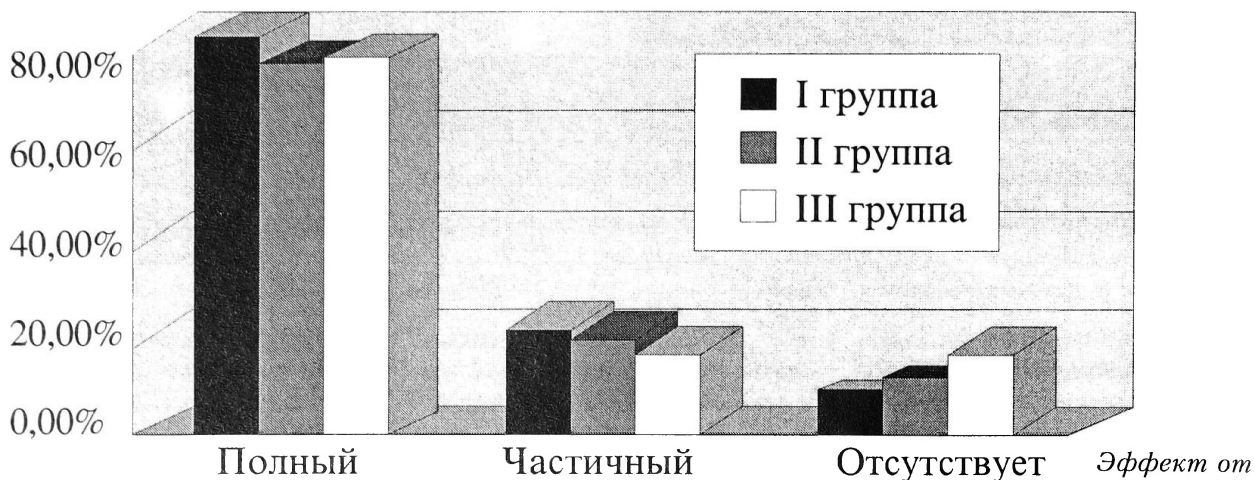


Рис. 1. Результаты лечения вагинального кандидоза у беременных.

ловий явилось лечение полового партнера. Ни у одной беременной, применявшей ГП, не наблюдалось осложнений и побочных реакций.

РЕЗУЛЬТАТЫ

После проведенного лечения полный эффект в I группе был достигнут у 24 (80.0%), частичный у 5 (16.7%), отсутствовал у 1 (3.3%) пациенток. Во II группе полный эффект был достигнут у 16 (76.1%), частичный у 3 (14.3%), отсутствовал у 2 (9.5%) женщин, в III группе полный эффект был достигнут у 13 (76.5%), частичный у 2 (11.8%), отсутствовал у 2 (11.8%).

Полученные результаты лечения ВК представлены в диаграмме.

ВЫВОДЫ

Таким образом, в результате проведенных исследований установлено, что ГП является эффективным препаратом для местного лечения острых и хронических кандидозных вагинитов. Отсутствие побочных эффектов, простота и удобство использования, высокая эффективность и безопасность позволяют рекомендовать ГП для лечения кандидозных вульвовагинитов при беременности, что должно существенно снизить осложнения во время беременности и перинатальную заболеваемость и смертность.

Литература.

1. Акопян Т.Э. Бактериальный вагиноз и вагинальный кандидоз у беременных (диагностика и лечение). Автореф. дис...канд. мед. наук. - Москва. - 1996. - 17 с.
2. Быков В.Л. Этиология, эпидемиология и патогенез кандидозного вульвовагинита. //Акуш. и гин. - 1986. - №9. - С. 5 - 7.
3. Калашникова Е.П., Башмакова М.А. Морфология и микробиология кандидоза новорожденных. В кн: «Актуальные вопросы медицинской микологии», 1987. - С. 111-112.
4. Пауков С. Применение нитрата эконазола («Гино-Певарил») в терапии влажных микозов при беременности. //Вестн. Российской ассоциации акушеров-гинекологов. - 1995. - № 2. - С. 36-41.
5. Репина М.А. Садовый О.Т. Кандидозный вульвагинит как смешанная инфекция. Сб. Научных трудов: «Микотическая инфекция и сенсбилизация». Л., Медицина. - 1982. - С. 43-44.
6. Хмельницкий О.К., Бельнин В.П. О кандидозе новорожденных. //Архив патологии. - 1981. - Вып. 5. - С. 21 -25.
7. Ярцева А.Д. Вагинальный кандидоз и беременность. //Акуш. и гин. - 1978. - №3. - С. 69 - 71.
8. Bhanu S. Econazole in vaginal candidosis. //Curr. Ther. Res. - 1979. - Vol. 25, N. 5 - P. 634-639.
9. Campomori A., Bonati M. Fluconazole treatment for vulvovaginal candidosis during pregnancy [letter] // Ann Pharmacother. - 1997. - Vol.31, N 1. - P. 118 - 119.
10. Eschenbach D., Hummel D., Ravett M. Recurrent and persistent vulvovaginal candidosis: treatment with ketoconazole. //Obstet. Gyn. -1985. - Vol. 66, N. 2- P. 248-254.
11. Goormans E. Efficacy of econazole Gyno-Pevaryl-150 in vaginal candidosis during pregnancy. //Curr. Med.Res. Opin. - 1985. - Vol. 9, N. 3. - P. 371-376.
12. Knutsel H. Vulvovaginale Mikosen mit Ekanazole. //Geburtsh. Frauenheilk. - 1987. - Vol. 37, N. 1. - P. 43-47.
13. Mastrantonio P., Conforti J. et. al. Vaginal Candidosis and its Therapy in Pregnancy.//Cervix.- 1986.- Vol. 4, N. 1.- P. 75-84.
14. Poludniewski G., Bielecki M., Kluz-Kowal A.B. [Prophylaxis of puerperal infections using the gyno-pevaryl 150 preparation] [Profilaktyka zarazen pologowych przez zastosowanie preparatu Gyno-Pevaryl 150.] // Ginekol. Pol. - 1995. - Vol.66, N 2. - P. 117 - 120.
15. Reef S.E., Levine W.C., McNeil M.M., Fisher-Hoch S., Holmberg S.D., Duerr A., Smith D., Sobel J.D., Pinner R.W. Treatment options for vulvovaginal candidosis, 1993 // Clin Infect Dis. - 1995. - Vol.20 Suppl., 1, P. 80-90.

**И.Г. МАРДАЛЕЙШВИЛИ,
В.М. ОРЛОВ**

Кафедра акушерства и гинекологии №1
Санкт-Петербургской медицинской
академии последипломного
образования

ОСОБЕННОСТИ ФИЗИЧЕСКОГО И ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ ДЕВОЧЕК, РОДИВШИХСЯ ОТ МАТЕРЕЙ С СИНДРОМОМ СКЛЕРОПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ (СКЯ)

Специально разработанными методами оценки полового и физического развития были обследованы группы девочек – 46, рожденных от матерей с синдромом СКЯ (n=46), и 52 девочки контрольной группы, в возрасте 12-17 лет включительно. Были установлены достоверные различия по исследуемым параметрам. В основной группе отмечается высокий процент (46%) дисгармоничного физического развития, в основном за счет несоответствия показателей массы и роста. Отмечается отставание в половом развитии девочек, родившихся от матерей с СКЯ, вследствие недоразвития молочных желез, позднего времени наступления менархе и прогрессирующих с возрастом нарушений менструальной функции. По результатам лечебно-диагностической лапароскопии у 5 пациенток основной группы был установлен синдром СКЯ.

Частота синдрома СКЯ невелика - по данным различных авторов она составляет от 6 до 9% всех гинекологических больных [1,8]. Однако развитие данного синдрома представляет собой значительную медицинскую и социальную проблему [10]. Это напрямую связано с тем, что при синдроме СКЯ существенно страдают основные функции женского организма (расстройство менструальной функции, бесплодие и т.д.), а также с наличием склонности к гиперпластическим процессам [11].

Вопросы ранней диагностики, связи заболевания с наследственностью остаются неясными, несмотря на множество работ, посвященных этой теме [12, 2]. Известно, что первичные проявления синдрома СКЯ отмечаются уже с пубертатного возраста [12, 2, 13]. Имеются лишь единичные работы, посвященные физическому и половому развитию потомства от матерей с синдромом СКЯ, данные которых неполно отражают особенности проблемы [9, 2]. Целью исследования являлась оценка физического и полового развития девочек, родившихся от матерей с синдромом СКЯ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами обследовано 46 девочек, рожденных от матерей с синдромом СКЯ. 52 девочки составили контрольную группу. Период наблюдения составил 4-5 лет в динамике пубертатного развития в возрастном промежутке от 12 до 17 лет включительно.

Методы исследования включали в себя сбор анамнеза по специально разработанной анкете, клиническое обследование и метод лечебно-диагностической лапароскопии. Для оценки физического развития было проведено сопоставление таких параметров, как рост, масса тела и окружность грудной клетки между девочками основной и контрольной группами, а также в сравнении с центильными величинами по методике И.М.Воронцова [5]. Половое развитие обследованных девочек определяли при помощи балльной оценки полового развития. [4].

Статистический анализ полученных результатов проводился при помощи набора программ Excel 5.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Антропометрические показатели девочек, родившихся от матерей с синдромом СКЯ, значительно отличались от соответствующих показателей в норме. Но при этом средние значения исследуемых параметров в каждой возрастной группе оказались малоинформативными (см. таблицу). Поэтому при анализе полученных результатов особое внимание было обращено на разброс данных в группах (величину стандартного отклонения).

Масса тела в каждой возрастной группе колебалась значительно - примерно у каждой четвертой девочки она была в 1.8-2 раза выше нормы. Вместе с тем у некоторых обследуемых девочек масса тела могла быть значи-

Возрастные антропометрические показатели физического развития девочек, родившихся от матерей с СКЯ (1), и контрольная группа (2) (средние значения и стандартное отклонение)

1				2		
возраст (лет)	рост (см)	масса (кг)	окружность груди(см)	рост (см)	масса (кг)	окружность груди(см)
12	155.3±10.2	43±10.7	75±2.8	152.1±1.2	41.6±1.1	74.8±0.5
13	158.2±5.5	43.8±11.5	75.9±5.3	155.5±1.2	44.5±1.6	76.2±1.6
14	158.7±7.9	45.5±4.4	76.5±2.1	157.9±1.3	45.5±1.0	77.5±0.8
15	162.9±4.3	50.3±6.0	81.2±3.9	162.1±0.9	50.3±1.2	81.1±1.7
16	163.3±3.5	58.3±4.0	87.8±1.7	164.6±0.82	54.1±1.68	85.1±1.6
17	162.3±8	61.2±5.8	89.3±11.1	164.7±0.6	60.7±2.0	87.4±0.7

тельно ниже нормы (так, например, 35 кг в группе 13-летних при норме 44.5 кг). При этом, если масса девочек основной группы могла различаться в несколько раз, то различия в росте составляли лишь несколько сантиметров (см. таблицу).

Среднее физическое развитие (P25-P75) было у 23 из 46 обследованных девочек основной группы. Высокое физическое развитие (P>75) было отмечено у 16 девочек; низкое физическое развитие (P<25) - у 7. В контрольной группе 49 девочек из 52 были отнесены к мезосоматическому типу (среднее физическое развитие) и 3 - к микросоматическому типу (низкое физическое развитие). Было установлено, что в возрасте до 14 лет обследованные девочки имеют в основном высокое физическое развитие (71.4%). В дальнейшем в возрасте 14-17 лет отмечается в основном мезосоматическое развитие - 69.2% от обследованных. При этом случаи низкого физического развития наблюдались и в 12-летнем, и в 15-, и в 17-летнем возрасте. Результаты расчетов показали, что 25 из 46 девочек основной группы имели гармоничное физическое развитие, 18 - дисгармоничное и 3 - резко дисгармоничное. Дисгармонизация развития обуславливалась в основном несоответствием показателей массы и роста.

Рассчитанный индекс "стени" [5] показал, что большин-

ство девочек, родившихся от матерей с синдромом СКЯ, имеют мезоморфное телосложение в возрасте 12-14 лет, умеренно выраженную брахиморфию в возрасте 15-17 лет. Однако среди них 6 из 46 имели выраженную брахиморфию, то есть преимущественно поперечный рост.

В группе контрольных обследованных не отмечалось ни случаев выраженной долихоморфии, ни случаев преимущественного поперечного роста.

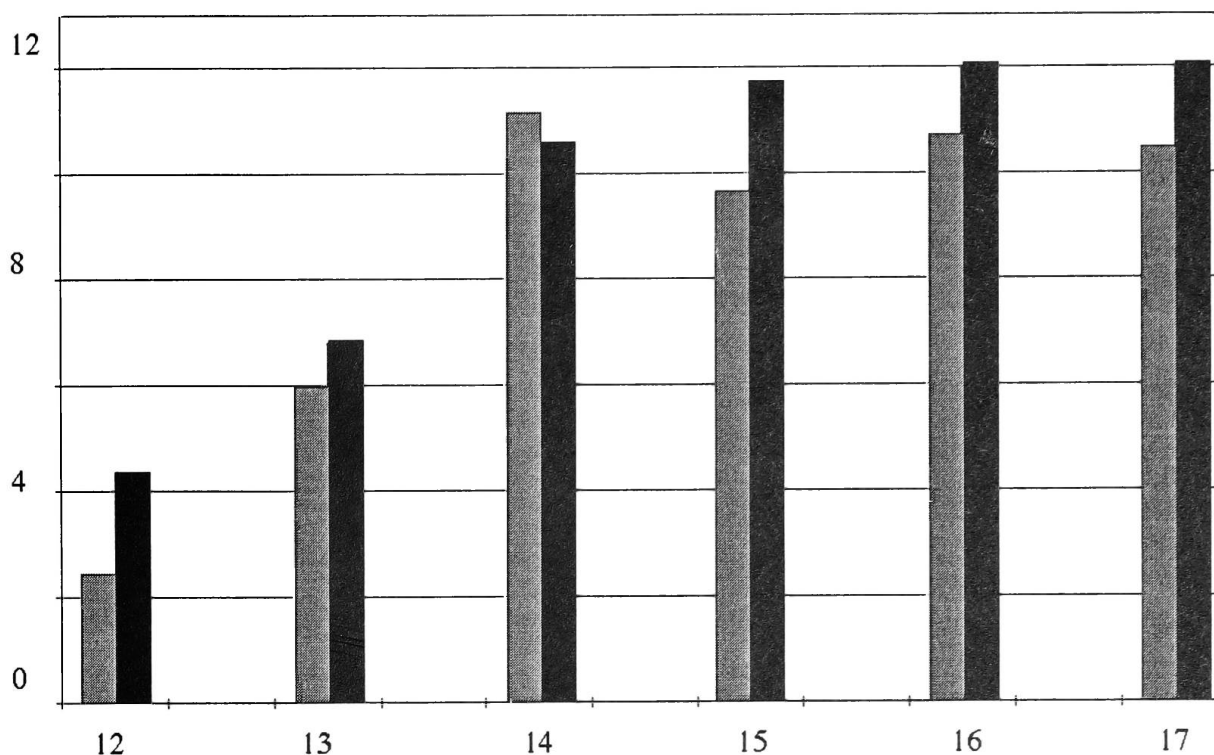
Анализ полового развития девочек производился с помощью сопоставления возрастной динамики балльной оценки полового развития в основной и контрольной группах. Как показано на приведенной ниже диаграмме, обследованные девочки основной группы до 14 лет по половому развитию отстают от своих сверстниц. Среди 12-13-летних отставание в основном обусловлено недоразвитием молочных желез и лишь во вторую очередь отсутствием менархе. В более позднем возрасте (15-17 лет) отставание в половом развитии постепенно определяется нарушениями формирования менструального цикла, как за счет более позднего времени наступления менархе, так и за счет его нерегулярности. Так, в 16-17-летнем возрасте отставание полового развития отмечается соответственно у 7 из 13 и у 5 из 10 девочек за счет формирования достаточно характерной клинической картины, при которой периоды задержек становятся

длительными (до 3-6-9 месяцев) с последующими обильными и часто болезненными кровотечениями. "Переломным" возрастом в половом развитии обследованных девочек является возраст 14 лет. В этом возрасте девочки основной группы опережают по развитию контрольную группу - суммарная балльная оценка их полового развития достоверно выше нормы (11.4±0.4 и 10.5±0.4 соответственно). Средний возраст наступления менархе в основной группе составил 12.8±1.3 года, что позже, чем в контрольной группе - 12.3±0.15 года (P<0.05). Анализируя возможную связь особенностей полового развития девочек и их матерей, было установлено, что коэффициент корреляции между возрастом наступления менархе у обследованных девочек основной группы и их матерей оказался положительным и достоверным (r=0.5, P<0.01).

У части девочек основной группы имеются грубые нарушения менструальной функции, выражающиеся в их нерегулярности (у 26% обследованных), наличии значительных задержек (от 3 до 9 месяцев).

Из 46 обследованных выраженным гирсутизм отмечался у 2 девочек, умеренный - у 8 и незначительный - у 7. При этом следует отметить, что степень выраженности гирсутизма нарастала с возрастом - коэффициент корреляции между выраженностью гирсутизма, оцененной в баллах, и

Распределение суммарных балльных оценок полового развития по возрастам у девочек, рожденных от матерей с синдромом СКЯ и в группе контроля



темные столбцы - суммарная балльная оценка полового развития у девочек контрольной группы;
светлые столбцы - то же у девочек, родившихся от матерей с синдромом СКЯ;
ось ординат - значения суммарной балльной оценки полового развития;
ось абсцисс - возраст (в годах).

возрастом (в годах) положителен и достоверен ($r=0.31$, $P < 0.05$, $n=46$). Коэффициент корреляции между регулярностью менструального цикла и степенью выраженности гирсутизма также положителен и достоверен ($r=0.64$, $P < 0.01$).

С помощью тестов функциональной диагностики было установлено, что у 96.8% девочек контрольной группы имелся двухфазный менструальный цикл, тогда как в группе девочек, родившихся от матерей с синдромом СКЯ, двухфазный цикл наблюдался у 18 регулярно менструирующих девочек; монофазный цикл - у 14, монодвухфазный - у 6. У остальных девочек на период обследования месячные не наблюдались.

В процессе исследования была выделена группа девочек, в основном старших возрастов (15-16-

17 лет), у которых отмечалась максимальная выраженность признаков вирильного синдрома ($n=15$). Средний возраст наступления менархе в этой группе составил 13.2 ± 1.2 года, что достоверно позже, чем в контроле, и на 4 месяца позже, чем в основной группе ($P < 0.05$). При этом в данной группе были девочки, у которых менархе пришло вовремя (в 10-11-12 лет), но в дальнейшем стали наблюдаться нарушения менструального цикла с задержками от 2 до 9 месяцев.

Гирсутизм наблюдается у 13 человек из 15 (86.7%), при этом значительный гирсутизм, оцененный (+++), наблюдался у двоих; умеренный гирсутизм (++) - у 8; и незначительный (+) - у троих. Гормональные мазки, которые брались через каждые 5-6 дней у этих девушек, в основном показывали реакцию 2-3 и отсутствие

овуляции.

Возраст пятерых из обследованных девочек за период наблюдения превысил 17 лет; они вышли замуж, вели половую жизнь не менее 3 лет. При этом у них не наступала беременность. Учитывая данные предыдущего комплексного обследования, свидетельствующего о наличии вирильного синдрома, им были произведены операции лечебно-диагностической лапароскопии с гистологическим исследованием биоптата. По результатам данных процедур был диагностирован синдром склерополикистозных яичников во всех пяти случаях.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Существует представление, что конституциональные особенности, предрасположенность к

возникновению нейроэндокринной патологии могут непосредственно отражаться не только на половом развитии, но и определять возникновение нарушения или дисгармонизации физического развития [5,6,7]. Полученные результаты показали значительные различия в физическом и половом развитии между девочками, родившимися от матерей с синдромом СКЯ, и девочками контрольной группы. При этом особенности физического развития определяются особенностями полового развития, которые связаны у них с формированием признаков вирильного синдрома. Избыток андрогенов в раннем пре- и пубертатном периодах обуславливает ускоренный рост костей и мышечной массы [7]. В обследованной нами группе эта особенность наблюдалась до 15-летнего возраста. Продолжающаяся гиперандрогенная стимуляция приводит к раннему закрытию эпифизарных хрящей и преждевременному прекращению роста тела в длину, но сохраняющемуся поперечному росту, приводящему к избыточной массе тела, что отмечается у обследованных нами 16-17-летних девушек.

С другой стороны избыток андрогенов влияет на половое созревание. Н.И.Бескровная [3], И.В.Кузнецова [9] и другие отмечают, что у девочек, родившихся от матерей с синдромом СКЯ, отмечается высокий процент патологических отклонений при формировании менструальной и генеративной функции у них. Согласно нашим исследованиям существует закономерная преемственность формирования менструальной функции и связанной с ней генеративной функции в ряду поколений с отмечаемыми случаями развития синдрома СКЯ.

Литература.

1. Алипов В.И., Бескровная Н.И., Гладун Е.В. Основы гормонотерапии в гинекологии.- Кишинев -1986.- 89 с.

2. Бенедиктов Д.И. Лечение и реабилитация больных синдромом

склерокистозных яичников// Автореф.канд.дисс.-Челябинск.-1981.- 12 с.

3. Бескровная Н.И. Прогноз у больных с синдромом склерокистозных яичников и тактика их ведения после хирургического лечения// Акуш.и гинек.// 1982.-№ 10.- С.14-17.

4. Воронцов И.М. Оценка основных антропометрических данных полового созревания и артериального давления у детей. - Л.- 1984.- 35 с.

5. Воронцов И.М. Закономерности физического развития детей и методы его оценки. - Л.- 1986.- 29 с.

6. Гуркин Ю.А. Дисфункция яичников у девочек и девушек//Автореф.дисс. докт.мед.наук.-Л.-1986.- 16 с.

7. Жмакин К.Н. Гинекологическая эндокринология.- М.,Медицина.-1976.- 355 с.

8. Крымская М.Л. Синдром склерокистозных яичников - диагностика и дифференциальная диагностика// Акуш.и гинек.- 1980.- №9.- С. 53-56.

9. Кузнецова И.В. Состояние репродуктивной системы женщины в отдаленные сроки после клиновидной резекции поликистозных яичников и репродуктивное здоровье их дочерей.- Дисс.... канд.мед.наук.-М.-1991.- 83 с.

10. Леуткина Г.С. Клинические особенности патогенетических вариантов склерокистоза яичников// Автореферат канд.дисс.-1984.-С.1-2.

11. Слепых А.С. Синдром Штейна-Левенталя.- М.,Медицина.-1970.- 112 с.

12. Тучкина И.А. Клинико-гормональная характеристика и лечение первичного склерокистоза яичников у девочек-подростков// Автореф. дисс. ... канд.мед.наук.- Харьков,1986.- 11 с.

13. Salmon-Bernard Y. Syndrome des ovaries micropolykistiques chez les adolescents//Gynecologie.-1988.- Vol.39.-No.2.-P.105-108.

МЕСТО ПРЕПАРАТА «ДИВИНА» В ЛЕЧЕНИИ ПЕРИМENOПАЗУАЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ

В статье рассмотрены вопросы эффективности применения препарата «Дивина» для ЗГТ у пациенток в перименопаузальном периоде.

К ранним симптомам перименопаузы относятся психоэмоциональные сосудистые нарушения, которые оказываются выраженными у 75-80% женщин. Поэтому очевидно значение заместительной гормональной терапии (ЗГТ) для устранения указанных симптомов.

Под нашим наблюдением находилось 25 женщин в возрасте 46-52 лет, у которых тяжесть вегетососудистых нарушений потребовала назначения ЗГТ. Для целей ЗГТ использован препарат «Дивина» (фирма Орион, Финляндия), в состав которого входят эстрадиола валерат 2 мг/сут и медроксипрогестерона ацетат 10 мг/сут (на 10 дней 2-й фазы приема препарата). Прием препарата пациентки продолжали в течение 3-6 месяцев (менструальных циклов).

Менструальный цикл был сохранен у 18 пациенток, менопауза в течение 4-6 месяцев отмечена у четырех женщин, еще у трех отмечено нарушение менструального цикла (НМЦ) в течение 8-12 месяцев, при биопсии эндометрия у всех диагностирована железистая и железисто-кистозная гиперплазия эндометрия (табл. 1).

Из сопутствующей соматической и гинекологической патологии отмечены: гипертоническая болезнь I степени у двух, опущение стенок влагалища II степени у трех, вагинит со смешанной микробной флорой еще у трех.

Тяжесть климактерических симптомов, оцениваемая с помощью индекса Купермана соответственно перед началом и через 3 месяца приема «Дивины» была соответственно 22-40 и 15-20 бал-

лов (табл. 2). Отмечено быстрое ослабление приливов, чувство жара, улучшение сна, уменьшение частоты и тяжести головных болей и др. Медленнее и хуже устранялись психоэмоциональные симптомы – раздражительность, депрессия, нарушения внимания и др.

Отмечено положительное влияние «Дивины» на динамику воспалительного процесса – при сочетании со специфической антибактериальной терапией легче устранялась клиника вагинита.

К побочным действиям «Дивины» можно отнести масталгию (первые 3-4 недели), прибавку веса тела в течение первых 1-3 месяцев (табл. 3).

У всех пациенток в динамике (до и через 3 месяца после приема препарата) выполнены биохимические и гемостазиологические исследования. У всех пациенток перед назначением ЗГЛ «Дивиной» отмечено удовлетворительное состояние гепато-билиарной системы, оцениваемое по уровню γ -глutamилтранспептидазы (ГГТ), аланинаминотрансферазы (АлАТ), концентрации общего билирубина, концентрации общего белка и фракций (табл. 4).

В то же время установлено, что у подавляющего большинства пациенток (16 из 25) содержание общего холестерина и холестерина ЛПНП оказалось выше критического уровня (т.е. соответственно более 5.2 и 3.2 ммоль/л), в отдельных случаях достигало соответственно 6.0-8.2 и 5.2-5.6 ммоль/л. Это отразилось на средних показателях липидемии (табл. 5). Поэтому одновременно с назначением «Дивины» пациент-

Характеристика пациенток, получавших препарат «Дивина» (n=25)

Таблица 1

Возраст	46-52 года
Менструальный цикл сохранен	18 пациенток
Менопауза до 6 мес.	4 пациентки
НМЦ	3 пациентки
Сопутствующая патология:	
Гипертоническая болезнь I	2 пациентки
Опушение стенок влагалища II	3 пациентки
Вагинит	3 пациентки

Индекс Купермана, баллы (n=25)

Таблица 2

Баллы	До начала приема	Через 3 месяца
15-20	нет	18
21-35	17	7
36 и >	8	нет

Динамика массы тела на фоне приема «Дивины»

Таблица 3

Прибавки массы тела	Через 1 месяц	Через 2 месяца	Через 3 месяца
0 кг	5	4	4
до 1 кг	17	14	14
1-2 кг	3	5	5
2 кг	нет	2	2

кам давали рекомендации по режиму питания с последующим мониторингом уровня липопротеинов.

Следует особо отметить возможность быстрой коррекции с помощью ЗГТ нарушений менструального цикла: через 7-12 дней от начала приема первой упаковки, как правило, прекращается постоянное кровоотделение, через 2-3 месяца восстанавливается регулярный цикл с кровотечением в период недельной отмены препарата. При этом толщина эндометрия, оцениваемая с помощью УЗИ, соответствует условным фазам цикла.

ЗГТ с помощью дивины оказывает определенный анаболический эффект, о чем свидетельствуют небольшие прибавки массы тела, а также результаты динамической оценки биохимических показателей. В то же время остается в пределах верхних границ нормальных значений уровень гликемии, а также не отмечено влияния «Ди-

вины» на сосудисто-тромбоцитарный гемостаз: адгезивная активность тромбоцитов, их агрегаций, индуцированная АДФ, ристомиицином, коллагеном, хотя и превышает физиологические показатели, тем не менее имеет тенденцию к снижению (табл. 6).

Известна зависимость состояния микроциркуляции от активности сосудисто-тромбоцитарного гемостаза: повышение функциональной активности тромбоцитов способствует нарушению периферического кровообращения, симптомом которого является такой характерный признак, как головная боль. Как известно, головные боли, головокружения часто сопутствуют климактерическому синдрому. Снижение (нормализация) функции тромбоцитов устраняет эту клинику: назначение ЗГТ способствует устранению или резкому уменьшению частоты головных болей, что можно связать с положительным эффектом на функцию тромбоцитов.

Таким образом, опыт использования препарата «Дивина» для ЗГТ у пациенток, находящихся в периоде перименопаузы, позволяет считать его высокоэффективным средством лечения климактерического синдрома и нарушений менструального цикла, связанных с гиперплазией эндометрия, патологии, при которой эффективность эстроген-прогестагенов сохраняется выше, чем эффективность чистых прогестагенов.

Состояние гепато-билиарной системы на фоне приема Дивины

Таблица 4

Показатели	До лечения	Через 3 месяца
Общий белок, г/л	74.5±2	76.7±4
Общий билирубин, ммоль/л	10.9±1	10.0±2
АлАТ, ед/л	16.4±3	17.2±3
ГГТ, ед/л	33.1±5.4	35.8±4.0

Содержание глюкозы и липопротеинов на фоне приема «Дивины»

Таблица 5

Показатели	До приема	Через 3 месяца
Глюкоза, ммоль/л	5.1±0.4	5.3±0.2
Общий холестерин, ммоль/л	6.1±0.2	6.4±0.4
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	4.3±0.4	4.8±0.1

Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз на фоне приема «Дивины»

Таблица 6

Показатели	Норма у женщин репродуктивного возраста	Женщины в возрасте перименопаузы	
		до приема	через 3 месяца
Число tr, 10 ⁹ /л	300.1±15.3	340.8±18	320.9±8
Адгезивная активность tr, %	25.4±1.2	45.4±7	42.7±4
Агрегация tr с АДФ, %	92.8±3.8	142.8±3	135.0±9
Агрегация tr с коллагеном, %	105.0±2.3	147.3±9	139±4
Агрегация tr с ристемидином, %	95.0±2.8	130±3	134±7

ORION

Орион Корпорейшн
ОРИОН ФАРМА ИТЕРНЭШНЛ
Москва, ул. Мятная 1, офис 21
тел. 230 0465, 230 0478, факс 230 6611

**ЭФФЕКТИВНАЯ ТЕРАПИЯ
СИМПТОМОВ МЕНОПАУЗЫ
ПРОФИЛАКТИКА ПЕРВИЧНОГО ОСТЕОПОРОЗА
И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ**

ДИВИНА ДИВИТРЕН

Эстрадиола валерат 2 мг
- 11 таблеток

Эстрадиола валерат 2 мг -
70 таблеток

Эстрадиола валерат 2 мг
+ медроксипрогестерона
ацетат 10 мг
- 10 таблеток

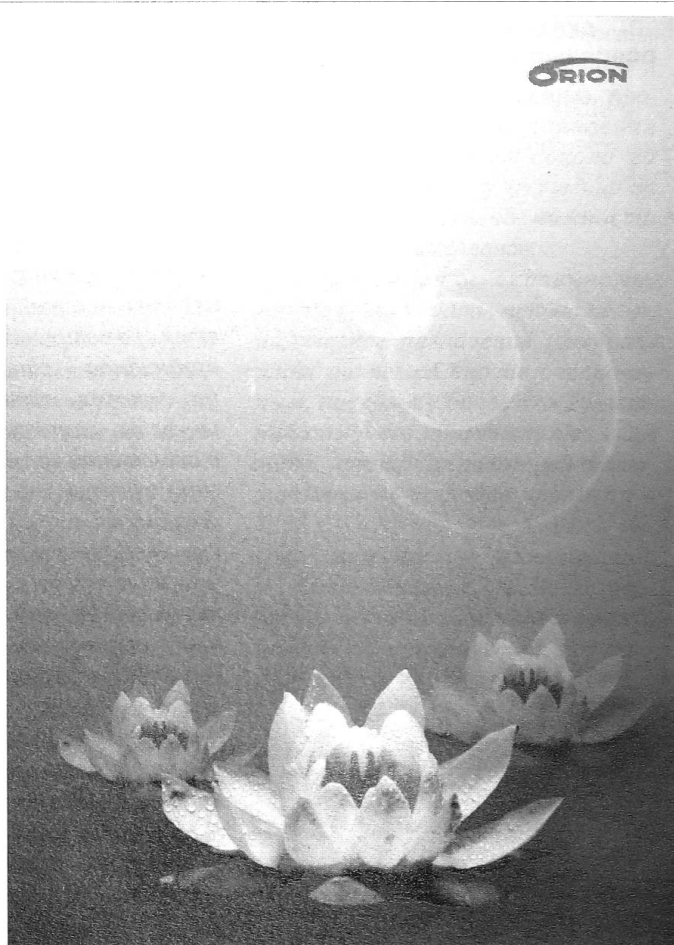
Эстрадиола валерат 2 мг
+ медроксипрогестерона
ацетат 20 мг -
14 таблеток

21 таблетка в блистерной
упаковке с календарной
шкалой

Плацебо -
7 таблеток

3x21 таблетка в блистерной
упаковке с календарной
шкалой

91 таблетка в блистерной
упаковке с календарной
шкалой



П.А. БАБКИН, С.Б. ПЕТРОВ,
Е.С. ШПИЛЕНЯ
Кафедра урологии
Военно-медицинской академии,
Санкт-Петербург

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ УРОТРАКТИНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ИНФЕКЦИЙ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ У ЖЕНЩИН

Проведено клиническое исследование уротрактина для лечения инфекций мочевых путей у 23 женщин. Показано, что недельный курс по 400 мг два раза в сутки приводит к полному исчезновению бактерий в моче у 1/3 больных, у 30% женщин бактериурия не превышала 10^3 КОЕ/мл. У большинства пациенток на фоне лечения быстро купировались урогенитальные симптомы. Авторы считают уротрактин достаточно эффективным препаратом, не оказывающим влияния на основные функции организма.

Уротрактин относится к группе хинолонов и представляет собой производное нафтиридина – вещества, родственного оксихинолинам. Он содержит в качестве активной субстанции пипемидиновую кислоту (пиперазин-2-окси-5-этил-8-дигидро 5,8-пиридо (2,3-d) пиримидин-6-карбоновую кислоту - $C_{14}H_{17}N_5O_3$). Структурно пипемидиновая кислота обладает свойствами близкими налидиксовой, оксолиниевой и пиромидоновой кислотам. Высокая химиотерапевтическая активность производных оксихинолинов связывается с наличием в их молекуле пиперазинового ядра. Именно последнее обстоятельство выделяет пипемидиновую кислоту в ряду химиопрепаратов, применяемых в урологической практике. В первую очередь это связано с бактерицидной активностью в отношении большинства грамотрицательных микроорганизмов - синегнойной палочки, протей, кишечной палочки шигеллы, сальмонеллы, а также в отношении грамположительной микрофлоры (золотистый стафилококк и др.) Уротрактин в силу водорастворимости хорошо всасывается из кишечника, практически не подвергается биотрансформации в организме и выделяется в больших количествах почками. Важно отметить, что в моче пипемидиновая кислота определяется в чистом виде, и ее количество составляет 96%. Остальные 4% представлены в виде формил- или окситипемидиновой кислоты. Кроме того, существенным обстоятельством является

также высокая терапевтическая активность пипемидиновой кислоты в щелочной среде, столь характерной для уроинфекции.

Эффективность не только в хронических случаях, но и при острых инфекциях мочевых путей послужила основанием широкого применения в клинике пипемидиновой кислоты, представленном в данном случае под торговой маркой «Уротрактин»

В нашем исследовании уротрактин назначался по 400мг (1 капсула) два раза в день в течение 7 дней у 23 пациентов.

Сводная отчетная форма протокола включала обобщение 16 различных подразделов регистрации, заполнявшихся по мере продвижения исследования.

Препарат назначался больным с клиническими проявлениями острой или обострением хронической инфекции мочевых путей у 23 женщин. Назначение препарата осуществлялось из расчета недельного приема.

Микробиологические исследования мочи до и после лечения уротрактином выявили следующее:

- 1) инфекция мочевых путей у женщин по-прежнему чаще всего обусловлена грамотрицательной флорой. Подобные результаты получены большинством ведущих специалистов мира по уроинфекции;
- 2) применение уротрактина у 30% больных привело к полному исчезновению бактерий из мочи, у 1/3 пациентов отмечено уменьшение микробного числа до 10^3 /мл, у остальных пациенток произошла смена микробного пейзажа.

Обобщение результатов анализа динамики таких специфических симптомов, как дизурия, поллакиурия, пиурия, макрогематурия и бактериурия показало, что прием уротрактина в указанной выше дозе в течение недели в большинстве случаев купировал выраженность манифестации болезни при наличии интенсивного симптома и ликвидировал симптомы при слабом или умеренно выраженном их проявлении.

Наиболее демонстративным и значимым с клинической точки зрения, по нашему мнению, было то обстоятельство, что в подавляющем большинстве случаев зарегистрировано уменьшение или исчезновение бактериурии, определяемой микроскопически при общем анализе мочи.

Эффективность лечения оценивали по 16 различным показателям, включающим динамические микробиологические исследования, оценку специфических симптомов мочевого расстройства, а также анализ влияния пипемидиновой кислоты на функцию организма.

В ходе исследования регистрация показателей центральной гемодинамики не выявила каких-либо изменений систолического или диастолического давления. Не претерпела изменений и частота сердечных сокращений.

Анализ динамики содержания эритроцитов и гемоглобина не обнаружил различий между исходным уровнем и после лечения. В содержании лейкоцитов прослеживалась отчетливая тенденция к снижению концентрации последних от 7.4 до 5.8×10^9 . Подобная тенденция вполне закономерна и является дополнительным свидетельством эффективности уротрактина.

Несомненный интерес представляет и анализ динамики таких биохимических показателей, как глюкоза крови, общий билирубин, AST, ALT, мочевины сыворотки и креатинина.

Полученные нами данные позволяют утверждать, что такие

показатели гомеостаза, как глюкоза и общий билирубин не реагируют изменением концентрации на введение уротрактина.

Нами не обнаружено статистически значимых колебаний содержания в крови таких маркеров печеночной дисфункции, как аланин – ALT и аспартат – AST аминотрансферазы. Тем не менее, следует отметить тенденцию к увеличению их концентрации в крови после недельного лечения пипемидиновой кислотой. Этим мы подтверждаем общеизвестный факт необходимости осторожного назначения антибактериальных средств у пациентов с почечно-печеночной недостаточностью.

Среди пациентов, получавших уротрактин, в нашем исследовании не было больных, у которых исходный уровень креатинина превышал бы 200 мкмоль/л. Исходные показатели креатинина составили $88-196$ мкмоль/л. После недельного приема уротрактина нами не зарегистрировано значимых индивидуальных нарастаний этого показателя. Средние значения уровней креатинина и мочевины сыворотки также не увеличились на фоне лечения уротрактином.

Подводя итог проведенному исследованию, можно утверждать, что представленный на клиническое испытание препарат уротрактин оказался весьма действенным антибактериальным средством в борьбе с мочевого инфекцией.

Анализ литературы за 20 лет, крупнейших баз данных Национальной медицинской библиотеки, а также Национального института рака США показал, что пипемидиновая кислота за эти годы заняла определенную нишу в ряду лекарственных средств, применяющихся для борьбы с мочевого инфекцией. Согласно этим данным, процент такого показателя, как стерилизация мочи в результате недельного курса приема пипемидиновой кислоты колеблется в пределах $56 - 92\%$. Актуальный

вопрос развития резистентности к препарату продолжает изучаться. Так, сравнение с цiproфлоксацином выявило, что после 3 лет применения обоих препаратов число резистентных к пипемидиновой кислоте штаммов выросло в 3 раза, в то время как резистентность к цiproфлоксацину увеличилась в 7 раз (с 1% до 7%). Подобные сведения отражают современное положение дел в бесконечном соревновании между мировой фармакологической промышленностью и способностью микроорганизмов к развитию устойчивости против антимикробных препаратов.

Между тем, только разнообразие арсенала средств для борьбы с инфекцией остается необходимым условием успеха в борьбе с урологической инфекцией.

Иллюстрацией подобного утверждения является исследование, проведенное на кафедре урологии ВМедА в 1996г. Было показано, что уротрактин, несмотря на кажущуюся архаичность, может с успехом применяться и сегодня, так как, к счастью, прошедшее со времени появления уротрактина время (около 20 лет) не повлияло существенно на терапевтические возможности этой формы хинолонов.

Подводя итог сказанному, можно утверждать, что даже эмпирическое назначение уротрактин является вполне оправданным, поскольку более чем 20-летний опыт его применения во всем мире, верифицированный испытаниями на кафедре урологии в 1996 г., показал остающуюся высокой активность уротрактин и, следовательно, целесообразность его использования в повседневной поликлинической практике.

ПРИМЕНЕНИЕ ПЕРФТОРУГЛЕРОДОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВНУТРИУТРОБНОЙ ГИПОКСИИ ПЛОДА (экспериментальное исследование)

Проведено изучение влияния перфторорганических соединений на течение и исход беременности в эксперименте. Доказана эффективность применения перфторана в дозе 10 мг/кг массы для лечения хронической внутриутробной гипоксии плода. Отмечен благоприятный эффект на состояние перекисного окисления липидов, а также родившихся плодов и обоснован механизм реализации данного эффекта.

В настоящее время гипоксия плода продолжает занимать ведущее место в структуре перинатальной смертности, являясь в 40–70% случаев причиной мертворождений и ранней детской смертности. Патологические изменения, которые приводят к летальным исходам, в 55–63% случаев возникают в антенатальном периоде и только в 18–21% - во время родов [6, 8, 11].

Перинатальная гипоксия является причиной 31–88% поврежденной центральной нервной системы у плода и новорожденного, которые в свою очередь приводят к нарушениям соматического и нервно-психического развития детей. Установлено, что степень выраженности этих патологических отклонений зависит от длительности и тяжести внутриутробной гипоксии [5, 8, 10].

Следовательно, перинатальная патология в значительной степени предопределяет постнатальное развитие ребенка, а затем и взрослого человека. Это ставит гипоксию плода за рамки чисто медицинских проблем и придает ей глубокий социальный смысл [2].

Определенная стабилизация цифр перинатальной заболеваемости и смертности, наблюдаемая в последние годы у нас в стране и за рубежом [9], свидетельствует о том, что существующие методы профилактики и лечения гипоксии плода не всегда позволяют достичь желаемого результата. В связи с этим изыскание новых подходов к терапии кислородного голодания плода является важной задачей практического здравоохранения [1, 6].

Решение этой актуальнейшей для акушерства проблемы дикту-

ет необходимость поиска новых подходов в диагностике и лечении данной патологии.

Целью настоящего исследования является изучение возможности применения в эксперименте перфторорганических соединений для лечения внутриутробной гипоксии плода.

Перфторуглероды обладают рядом уникальных свойств, которые предопределяют их более широкое применение в различных отраслях медицины (хирургия, офтальмология, травматология, трансплантология и др.). Одним из наиболее изученных представителей данного класса веществ является отечественный препарат Перфторан, который по ряду параметров превосходит зарубежные аналоги.

По своим химико-физическим свойствам перфторан представляет собой суспензию голубого цвета. Он состоит из двух совместимых перфторуглеродов, стабилизатора эмульсии, солей, глицерина и воды. Ядром микрочастицы является углеродосодержащий комплекс, способный связать и транспортировать кислород и углекислый газ. Комплекс окружен поверхностью активным веществом. Диаметр частицы в среднем равен 0,3 мкм. Это примерно в 50 раз меньше эритроцита, что позволяет доставлять кислород к тем тканям, куда он не может проникнуть обычным путем. Онкотическое давление частиц эмульсии - 25 мм вод.ст., осмолярность - не более 320 мОсм/л, рН - 7,4, кислородная емкость P_{O_2} , 760 мм.рт.ст. при температуре 20 градусов Цельсия - 7 об %, растворимость углекислого газа при тех же условиях - 60 об % [3].

Доклинические исследования показали, что перфторан:

а) осуществляет кислородо-транспортную функцию на уровне микроциркуляции, то есть снабжает кислородом ткани через наиболее мелкие капилляры, увеличивая тем самым эффективную площадь сосудов и минутный объем кровотока;

б) создает условия для более быстрого и полного освобождения кислорода из эритроцитов в результате большего значения константы диффузии для кислорода и углекислого газа в эмульсии и путем сдвига кривой диссоциации оксигемоглобина;

в) уменьшает вязкость системы «эритроциты - плазма - эмульсия», увеличивая тем самым минутный объем кровотока;

г) осуществляет протекторную функцию – стабилизирует трансмембранный градиент K^+ , Ca^{++} , H^+ и воды, повышает устойчивость клеточных мембран к действию осмотических, механических и химических повреждающих агентов, уменьшает гемолиз и степень агрегации эритроцитов и, как следствие, улучшает реологические свойства системы «эритроциты- плазма- эмульсия».

До последнего времени данных о применении перфторуглеродов в акушерской и гинекологической практике в доступной отечественной литературе мы не нашли. В зарубежных изданиях встречаются лишь единичные сообщения, посвященные этой проблеме, однако по ним не представляется возможным глубоко и всесторонне изучить данный вопрос.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования выполнены на беременных половозрелых крольчихах породы шиншилла массой 2.8-3.9 кг. Выбор данного вида животных обусловлен наличием у них гемохориального типа строения плаценты аналогично человеческому.

Всего в эксперименте использовали 12 беременных крольчих, которые были распределены на 3

группы по 4 животных в каждой.

В I группе (основная) - лечение внутриутробной гипоксии проводили перфтораном; во II - (группа сравнения) вместо перфторана вводили физраствор по аналогичной методике; в III - (контрольная группа) лечение внутриутробной гипоксии плодов не проводили.

Известно, что у самок кролика плацента начинает формироваться с 10-го дня беременности и процесс этот, в основном, завершается к 18-20-му дню. Нарушение маточно-плацентарного кровотока в этот период приводит к гипоксии плода и относительно устойчивому отставанию плодов в развитии. В связи с этим для создания у самок кролика плацентарной недостаточности и хронической гипоксии плодов мы производили нарушение маточно-плацентарного кровотока путем перевязки около 30 % преплацентарных сосудов каждого плодово-места на 18-й день беременности во время лапаротомии. Чревосечение производили в асептических условиях под внутривенной анестезией тиопенталом натрия из расчета 1 мг/кг массы тела животного. В операционную рану выводили оба рога матки с плодами. После подсчета количества плодов и их визуальной оценки производили перевязку плацентарных сосудов у всех плодово-места в одном роге матки. Интактные плоды второго рога матки составляли контрольную группу. Это давало возможность у одного и того же животного изучать реакции плодов одного помета, как находившихся в условиях хронической гипоксии, так и нормально развивающихся.

Для лечения внутриутробной гипоксии плодов на 21-е, 24-е и 27-е сутки беременности крольчихам в краевую вену уха вводили эмульсию перфторана из расчета 10 мг/кг массы тела. Для повышения эффективности действия препарата животные параллельно с его введением в течение 2-х часов дышали увлажненным кислородом. О функциональном состоянии плодов мы судили по изменениям их сердечной деятельности. Состояние самок оценива-

ли по их поведенческим реакциям, динамике массы тела, данным ЭКГ. На 28-й день беременности под общей внутривенной тиопенталовой анестезией проводили ре-лапаротомию и имплантацию серебряных электродов всем плодам по методике, разработанной Н.Н. Константиновой [4]. Электрод из пластинчатого серебра в форме «копья» размером 5x2 мм после вскрытия полости матки и амниотомии вводили под визуальным контролем в межлопаточную область плода и фиксировали его к коже. Плодные оболочки и матку ушивали кистным швом.

На следующий день в течение 30 минут производили непрерывную синхронную запись ЭКГ самок и плодов. По окончании записи под общей внутривенной тиопенталовой анестезией самок выполняли третью лапаротомию, извлекали плоды и плаценты, измеряли, взвешивали и фиксировали в жидком азоте. Параллельно производили забор венозной крови, части печени крольчихи и смешанной крови плодов для биохимических исследований. После забора проб для исследований животных усыпляли введением тиопентала натрия.

В исследуемых образцах (кровь и печень матери; мозг, печень плода и ткань плаценты) определяли содержание продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) - малонового альдегида (МДА), а также уровни восстановленного глутатиона (G-SH) и активность антиперекисных ферментов – глутатионредуктазы (ГР), глутатионпероксидазы (ГП) и каталазы (К).

Математическую обработку результатов исследования проводили по общеизвестным методам вариационной статистики. Достоверность полученных результатов определяли с помощью таблиц Фишера-Стьюдента. Различия в сравниваемых группах считались достоверными при $p < 0.05$ - $p < 0.001$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В результате исследования получены новые данные о влиянии перфторуглеродов на внутриут-

Исход беременности и состояние родившихся плодов.

группы животных	количество животных	исход доношенн.	исход недоношенн.	количество крольчат	из них	
					живых	мертвых
Основная группа	4	4	–	17	15	2
Группа сравнения	4	2	2	17	9	8
Контрольная	4	3	1	18	4	14

робную гипоксию плодов. В данной работе мы приводим лишь некоторые из них.

Так, при анализе функционального состояния плодов установлено, число сердечных сокращений (ЧСС) и флюктуация сердечного ритма (ФСР) нормально развивающихся плодов при применении перфторана и физиологического раствора достоверно не отличались. Перевязка преплацентарных сосудов приводила к урежению ЧСС (на 17.4%) и увеличению ФСР (на 87.9%). На фоне лечения гипоксии перфтораном наблюдалась нормализация сердечного ритма плодов, отмечалось незначительное уменьшение ЧСС крольчат (на 8.8%).

В основной группе животных после извлечения плодов из плододоместиица на 29-й день беременности обнаружено, что 15 крольчат из 17 были живыми. Все они по своим весовым характеристикам соответствовали гестационному сроку, были доношенными, активными, без видимых пороков развития и уродств. 2 крольчонка из этой группы были мертвыми. Причем характер изменений в них свидетельствовал о том, что летальный исход наступил вскоре после нарушения маточно-плацентарного кровообращения в плододоместиице (плоды были мацерированы, с тенденцией к лизису) (таблица).

В отличие от них, в группе сравнения указанным способом извлечено 17 крольчат, однако живых среди них было только 9. Выжившие крольчата по сравнению с крольчатами основной группы животных были меньше по весу, слабыми, хилыми, малоактивными, погибали вскоре после извлечения из матки, однако видимых пороков развития у них также не наблюдалось.

В контрольной группе извлече-

но 18 крольчат, из которых 14 были мертвыми и только 4 живыми. Выжившие крольчата также отставали в своем развитии, были значительно меньше по своим размерам, с признаками недоношенности и погибли вскоре после рождения.

Характеристика плодов свидетельствует о том, что перевязка преплацентарных сосудов приводила к их отставанию в развитии. На 29-й день беременности масса плодов, развивавшихся в условиях хронической гипоксии, была на 34.9%, масса плацент – на 28.6%, а длина – на 20.3% меньше аналогичных показателей нормально развивавшихся плодов. Имели меньшую массу и отдельные органы плодов (мозг – на 20.9%, печень – на 15.7%). Смертность плодов при плацентарной недостаточности без лечения была в 3 раза выше, чем у интактных плодов.

Внутривенное введение перфторана самкам привело к увеличению выживаемости плодов в 4 раза по сравнению с плодами, матери которых получали физиологический раствор. Показатели смертности: массы плодов и их плацент не отличались достоверно от аналогичных показателей интактных плодов. При лечении гипоксии перфтораном отмечали увеличение массы плодов на 31,6%, в том числе массы печени – на 20.2%, массы мозга – на 13.5% и длины плодов – на 21.2%.

В качестве критерия эффективности применения ПФУ для лечения внутриутробной гипоксии определяли интенсивность реакций перекисного окисления липидов (ПОЛ), а также содержание восстановленного глутатиона в печени и плаценте.

Так, выявленные нами различия в оценке крольчат (жизнеспособность, вес, доношенность) полу-

лучавших и не получавших перфторан коррелируют с результатами биохимических исследований в этих группах.

Результаты исследования интенсивности реакций ПОЛ при гипоксии показали, что в клетках печени плодов группы сравнения уровень МДА был на 14-17% выше, чем в гепатоцитах основной группы. Такие изменения продуктов ПОЛ свидетельствуют о более высокой интенсивности реакций свободнорадикального окисления (СРО), вызванных деструктивным действием гипоксии. Средняя концентрация восстановленного глутатиона в органах плодов, для лечения которых применялся перфторан, выше (в печени – 1.54 мкмоль/г; в плаценте – 2.15 мкмоль/г), чем в контрольной группе (соответственно – 1.48 и 1.67 мкмоль/г).

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что данная модель хронической гипоксии позволяет изучать в эксперименте особенности течения беременности, состояние внутриутробного развития плода и оценивать эффективность проводимой терапии.

Исходя из приведенных выше данных видно, что в условиях экспериментальной хронической плацентарной недостаточности наблюдаются выраженные изменения показателей ПОЛ в органах и тканях плода (в первую очередь в мозге и печени), что подтверждает необходимость применения антиоксидантов в лечении гипоксии плода. Указанные изменения коррелируют с показателями крольчат в тех группах, самкам которых лечение внутриутробной гипоксии не проводилось. Применение ПФУ в дозе

10 мг/кг в условиях экспериментальной гипоксии плода приводит к нормализации состояния плода по данным ЭКГ, резкому снижению частоты внутриутробной гибели плода, увеличению массы плода и плаценты, нормализации патологических изменений в системе ПОЛ. Внутривенное применение ПФУ в эксперименте не приводило к видимым дефектам развития плода.

Биологические эффекты перфторуглеродной эмульсии во многом обусловлены ее физико-химическими свойствами. Положительное влияние перфторана при введении в кровеносное русло связано со способностью перфторуглеродов растворять кислород и углекислый газ, усиливать диффузию газа между кровью и органами. Благодаря субмикронному размеру эмульсии перфторана частицы могут глубоко проникать в гипоксическую ткань, устраняя нарушение микроциркуляции, когда часть капилляров становится непроходимой для эритроцитов.

ВЫВОДЫ

Таким образом проведенное исследование показало положительное влияние перфторуглеродов на состояние внутриутробного плода в условиях экспериментальной хронической гипоксии, что позволяет рекомендовать дальнейшее изучение применения перфторана в комплексном лечении данной патологии во время беременности. Полученные данные свидетельствуют о целесообразности проведения дальнейших исследований по изучению возможности применения перфторуглеродных соединений в акушерстве и гинекологии.

Литература.

1. Абрамченко В.В., Костюшов Е.В., Щербина Л.А. Антиоксиданты и антигипоксиканты в акушерстве. - СПб. 1995. - 120с.

2. Барашнев Ю.И., Антонов А.Г., Кудашов Н.И. Перинатальная патология у новорожденных // Акушерство и гинекология. - 1994. - 4. - с. 24-31.

3. Воробьев С.И. Использование субмикронных перфторуглеродных

эмульсий, стабилизированных проксанолом, в биологии и медицине // Дисс. ... докт. мед. наук.-М., 1994. - 225с.

4. Константинова Н.Н. - Методика однополюсного отведения биотоков сердца беременного животного и плода // Физиол. журнал СССР. - 1960. - Т. 46, №6. - с. 750-752.

5. Кулаков В.И., Червакова Т.В., Болдин И.А., Тохиян А.А. Итоги диссертационных работ по акушерству и гинекологии, утвержденных ВАК в 1994г // Акушерство и гинекология, - 1996. - №1. - с. 54-56.

6. Савельева Г.М., Сичинава Л.Г., Дживелегова Г.Д., Шалина Г.И. Перинатальные гипоксические поражения центральной нервной системы у новорожденных // Вестник РАМН. - 1994. - №1. - с. 20-23.

7. Савельева Г.М., Сичинава Л.Г. Гипоксические перинатальные повреждения центральной нервной системы и пути их снижения // Рос. вестник перинатологии и педиатрии. - 1995. - Т. 40. №3. - с. 19-23.

8. Сидорова И.С., Макаров И.О. Акушерские факторы гипоксических повреждений плода и тактика родоразрешения // Рос. вестник перинатологии и педиатрии. - Т. 40, 1995. - №2. - с. 25-31.

9. Сидорова И.С., Полубенцев Д.Ю. Состояние новорожденных в зависимости от пренатальных показателей фето-плацентарного и маточно-плацентарного кровотока // Рос. вестник перинатологии и педиатрии. - Т. 40. 1995. - №4. - с. 14-17.

10. Стрижаков А.Н., Мусаев З.М. Клинико-диагностическое значение оценки кровотока в системе мать - плацента - плод при ОПГ-гестозе // Акушерство и гинекология - 1993. - №3. - с. 12-14.

11. Фролова О.Г., Николаева Е.И., Токова З.З. Медико-социальные аспекты здоровья матери и новорожденного // Акушерство и гинекология. - 1994. - №4. - с. 34-37.

Д.Н. АБДУЛЛАЕВ, В.В. АБРАМЧЕНКО, В.И. ЦИРКИН, О.В. КАПЛЕНКО
НИИ акушерства и гинекологии им.Д.О.Отта, Санкт-Петербург, межвузовская лаборатория физиологии гладких мышц, Киров

АНТАГОНИСТЫ КАЛЬЦИЯ В КОМПЛЕКСНОЙ РЕГУЛЯЦИИ РОДОВОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ПРИ АНОМАЛИЯХ РОДОВЫХ СИЛ, ГЕСТОЗЕ, ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ И ВЕГЕТО-СОСУДИСТОЙ ДИСТОНИИ ПО ГИПЕРТОНИЧЕСКОМУ ТИПУ

В работе на основании клинического обследования 943 рожениц сформулированы показатели для применения антагонистов кальция в родах.

Регуляция родовой деятельности остается актуальной и до конца нерешенной проблемой в современном акушерстве, так как необоснованное или чрезмерное применение родостимулирующих, токолитических, спазмолитических и анальгезирующих средств небезразлично для исхода родов как матери, так плода и новорожденного [9, 12, 10, 8, 13, 19, 16].

Касаясь критики лекарственной регуляции СДМ, Э.К.Айламанян (1995) подчеркивает, что несмотря на большой выбор этих средств до сих пор нет надежных и в то же время абсолютно безопасных способов регуляции родовой деятельности при аномалии родовых сил. Автор рекомендует усилить поиск более эффективных средств на основе тесного сотрудничества с клиническими фармакологами, экспериментаторами, патофизиологами с целью обеспечения более высокого уровня лечения и профилактики СДМ в родах.

Общеизвестно, что в настоящее время для стимуляции СДМ используются такие вещества, как окситоцин, простагландины, адреноблокаторы. Для ингибирования СДМ применяются спазмолитики, бета-адреномиметики, ингибиторы синтеза простагландинов, а также в отдельных случаях седативные и наркотические вещества. Во время родов в ряде случаев возникает необходимость в быстром токолизе СДМ. Для этих целей не всегда можно использовать бета-адреномиметики (хотя они могут быстро угнетать сократительную активность миоцитов матки), так как в этот период бета-реактивность миометрия значительно снижена, кроме того, использование бета-адреномиметиков во время родового процесса не всегда бывает возможным вследствие наличия противопоказаний. Например, роженицам с гипертен-

зивными формами гестоза, с гипертензивной болезнью, с артериальным давлением 150/90 мм рт.ст. и выше, инсулин-зависимым сахарным диабетом (вызывает гипергликемию), гиперфункцией щитовидной железы, хронических заболеваний печени и почек, преждевременной отслойкой плаценты они противопоказаны [5]. Имеются также ограниченные возможности использования ингибиторов синтеза простагландинов, так как требуется определенное время для их действия. В этом аспекте особый интерес для акушерства представляет новая группа препаратов - антагонистов кальция (АК). Последние годы стали свидетелями пристального внимания к АК со стороны акушеров-гинекологов благодаря своим уникальным лечебным свойствам [11, 17, 14]. До настоящего времени АК не использовались с целью регуляции СДМ. Имеются лишь отдельные работы отечественных акушеров (Е.В.Омельянюк, 1989), которыми разработаны некоторые аспекты применения АК в акушерстве. Однако, применение АК у рожениц с гестозом, гипертензивными состояниями при наличии у них аномалии родовой деятельности является совершенно не изученным ни в зарубежной, ни в отечественной литературе нет исследований, разрабатывающих эти вопросы.

В своей работе мы использовали производные фенилалкиламина: верапамил гидрохлорид (изоптин, финоптин, верапамил), производные бензотиазипина - дилтиазем (кардизем, дилзем, дилзен) и производные дигидропиридинового ряда - нифедипин (фенигидин), коринфар, риодипин (форидон). Выбор пал именно на данные препараты потому, что фармакокинетика и фармакодинамика названных АК изучена

наиболее полно и, помимо того, они легко доступны. Кроме антагонистов кальция в комплексной регуляции аномалии родовой деятельности мы применяли следующие утеротонические средства: окситоцин 5 МЕ - 1 мл («Гедеон Рихтер», Венгрия), и простин Е2 - 1 мг/мл («Uprjohn», Бельгия).

Целью настоящей работы явилось клинично-экспериментальное обоснование применения АК в комплексной регуляции родовой деятельности при аномалиях родových сил, гестозе, гипертонической болезни и вегетососудистой дистонии по гипертоническому типу с разработкой и обоснованием рациональных схем регуляции родовой деятельности.

В данной работе экспериментальные исследования дали возможность оценить чувствительность миометрия к АК и их механизм действия. С этих позиций использовали изолированный миометрий рожениц, миометрий лабораторных животных (крыс), изучили влияние схем регуляции родовой деятельности с АК на биоэлектрические потенциалы матки беременных крыс.

Для этого проведено 11 серий исследований, в которых изучалось влияние антагонистов кальция (10^3 - 10^5 г/мл) - верапамила гидрохлорида, дилтиазема и нифедипина на спонтанную и вызванную окситоцином (5×10^{-3} МЕ/мл), простеноном Е2 (10^{-7} г/мл) и гиперкалиевым (60 мМ КСl) раствором на сократительную активность 79 продольных полосок рога матки 14 небеременных крыс.

Изометрическую регистрацию спонтанной и вызванной сократительной активности полосок длиной 6-8 мм и шириной 2-3 мм проводили по методу В.И.Циркина и соавт. (1997) на 6-канальном миоцистографе для исследования гладких мышц, содержащем шприцевой перфузатор, механотроны типа 6Мх1С, самопишущие приборы типа Н-3020.

На 20 изолированных полосках миометрия рожениц, извлеченных из нижнего сегмента матки при 20 операциях кесарева сечения, изометрические сокращения матки регистрировали на самописце КСП-4, исследовали значение ионов кальция и АК верапамила на спонтанные и вызванные (окситоцином и калием) сокращения миометрия.

Исследования биоэлектрических потенциалов выполняли на 77 беспородных крысах со сроком беременности 20-21 день с помощью 8-канального электроэнцефалографа в остром эксперименте. Данный метод является приемлемым и чувствительным способом оценки сократительной деятельности матки (В.В.Корхов, 1974).

Наши экспериментальные исследования свидетельствуют о способности верапамила, дилтиазема и нифедипина влиять на спонтанную и вызванную (окситоцином и другими утеротониками) сократительную активность миометрия лабораторных животных и рожениц.

При регистрации биоэлектрических потенциалов матки было установлено, что верапамил, вводимый в дозе 5-10 мг/кг равной $5 \cdot 10 \times 10^{-6}$ г/мл, уменьшал амплитуду спонтанных биоэлектрических потенциалов на 26% от исходного уровня ($p < 0.05$) и частоту их генерации - на 13% ($p > 0.05$). Нифедипин в дозе 5 мг/кг понижал амплитуду спонтанных биоэлектрических потенциалов на 34% ($p < 0.05$), не влияя на их частоту генерации (снижение на 6%, $p > 0.5$). Оба вещества предотвращают возникновение гиперстимуляции миометрия на фоне внутривенного введения окситоцина и простина в применявшихся нами дозировках стимулирующему влиянию окситоцина и простенона. В частности, на фоне окситоцина антагонисты верапамил и нифедипин в применявшихся нами дозировках способствовали достоверному снижению амплитуды и частоты генерации биоэлектрических потенциалов на 17% от исходного уровня. В то же время дилтиазем в дозе 45 мг/кг не оказывал ингибирующего влияния на спонтанную и вызванную окситоцином или простеноном электрическую активность матки. Эти данные, с одной стороны, подтверждают результаты исследования изолированного миометрия крысы и демонстрируют способность АК угнетать электрическую активность (а, следовательно, и сократительную активность) миоцитов матки не только в условиях *in vitro*, но и в условиях целостного организма. С одной стороны, выявлены определенные противоречия: 1) создаваемые *in vivo* концентрации верапамила и нифедипина должны были полностью подавить генерацию биоэлектрических потенциалов, в том числе их частоту, но

этого не отмечено в эксперименте; 2) дилтиазем *in vivo* должен был оказывать такой же угнетающий эффект, как и нифедипин и верапамил, что также не выявлено экспериментами. Не исключаем, что эти противоречия могут быть связаны с тем, что эксперимент проводился на крысах (20-21 сутки) срока родов - в этом периоде чувствительность к АК может быть резко снижена, особенно к дилтиазему. Такое предположение дает основание поставить для будущих исследований вопрос об изменении чувствительности кальциевых каналов к АК при беременности, в том числе с учетом видовых особенностей миометрия. Такое предположение имеет основание, так как родовой процесс требует уменьшения силы механизмов, тормозящих СДМ.

Известны данные о предродовом снижении бета-адренореактивности миометрия женщин, а также об изменении соотношения между различными популяциями ионных каналов в миоцитах матки [1]. Данные литературы по этой проблеме малочисленны и противоречивы. Например, согласно Downing et al. (1988), чувствительность изолированного миометрия крыс к дилтиазему при беременности в 2 раза выше, чем у небеременных крыс. В то же время, по данным Ruzusky et al. (1987), эффект нифедипина и дилтиазема не зависит от гормонального фона животного.

С другой стороны, выявленные противоречия могут быть следствием того, что эффект АК в условиях целостного организма отличается от эффекта, наблюдаемого на изолированном органе. Результаты экспериментов с миометрием крыс в определенной степени коррелируют с нашими данными, полученными в экспериментах с изолированным миометрием рожениц. В них было установлено, что верапамил в концентрации 1 мкМ полностью угнетал частоту и амплитуду спонтанных сокращений, а также сокращений, вызываемых окситоцином (10^{-4} МЕ/мл), в более низких концентрациях (0.5 мкМ) верапамил оказывал умеренное угнетающее влияние. Было также установлено, что для блокады тонического сокращения, возникающего при воздействии гиперкалиевого (120 мМ КСl) раство-

ра, верапамил должен использоваться в высоких ($10\text{--}20\text{ мкМ}$) концентрациях. Это означает, что АК способны угнетать сократительную активность миометрии, независимо от видовой его принадлежности. Поэтому результаты наших экспериментов, проведенных с изолированным миометрием небеременных крыс, могут быть экстраполированы в отношении миометрии беременных женщин. В частности, можно утверждать, что дилтиазем и нифедипин также будут тормозить спонтанную и вызванную сократительной активностью миометрии рожениц. Такой вывод коррелирует с имеющимися в литературе данными о способности дилтиазема [15], угнетать спонтанную и вызванную (например, окситоцином) сократительную активность миометрии беременных женщин. С другой стороны, результаты исследования влияния верапамила на сократительную активность миометрии рожениц позволяют сделать один из важнейших для клинической практики выводов: в условиях сниженной бета-адренореактивности миометрии, характерной для миометрии рожениц [1], миометрии сохраняет способность ингибировать свою сократительную активность под влиянием антагонистов кальция, что можно использовать в комплексной медикаментозной регуляции родовой деятельности. В опытах, проведенных на изолированном миометрии крыс, оказалось, что чувствительность миометрии крысы к верапамилу на порядок больше, чем к дилтиазему и нифедипину (верапамил > дилтиазем > нифедипин).

Еще один важный аспект, вытекающий из результатов экспериментов с изолированным миометрием крыс, состоит в возможности обоснования используемых в акушерстве вводимых доз АК.

По данным, полученным на миометрии крыс, пороговые концентрации АК, угнетающие спонтанную и вызванную сокращения, составили для верапамила 10^8 г/мл , а для дилтиазема и нифедипина 10^7 г/мл . Максимальный эффект, то есть почти полное торможение спонтанной и вызванной сократительной активности, возникает при концентрациях, которые на 2-3 порядка выше, т.е. при концентрациях 10^6 или 10^5 г/мл . Это

указывает на большие возможности использования АК.

Если принять среднюю массу тела женщины равной 65 кг, то для создания пороговой концентрации верапамила, угнетающей спонтанную и индуцированную сократительную активность миометрии (10^8 г/мл), необходимо ввести 10^3 г/кг , то есть 10 мг/кг, а в целом $10 \times 65 = 650\text{ мг}$ или 0.65 мг препарата. С учетом клинической практики, которая свидетельствует о высокой чувствительности миометрии рожениц к АК, очевидно, что для получения эффективной дозы следует использовать дозу, не превышающую ее в 10 раз, то есть не превышающую 6-7 мг верапамила, что ниже общетерапевтических доз (5-15 мг). Исходя из клинического опыта для лечения слабости родовой деятельности требовалось введение женщине 2.5 мг верапамила, для лечения чрезмерной родовой деятельности - 7.5 мг, для лечения дискоординированной родовой деятельности - 5 мг. Расчеты показывают, что при лечении слабости родовой деятельности у женщин массой 65 кг создается концентрация верапамила, равная $2500\text{ мкг/65кг} = 38.5\text{ мкг/кг}$, что соответствует $3.85 \times 10^{-8}\text{ г/мл}$, при лечении чрезмерной родовой деятельности - $7500\text{ мкг/65 кг} = 115\text{ мкг/кг}$, то есть $1,15 \times 10^{-7}\text{ г/мл}$, а для лечения дискоординированной родовой деятельности - $5000\text{ мкг/65кг} = 77\text{ мкг/кг}$, то есть $7.7 \times 10^{-8}\text{ г/мл}$. Эти данные указывают, во-первых, что теоретические расчеты подтверждаются клиническими наблюдениями. Во-вторых, они указывают на то, что доза, необходимая для торможения СДМ, прямо пропорциональна степени маточной активности, то есть чем выше СДМ, тем больше должна быть доза, тем больше должна быть создаваемая концентрация, то есть имеет место дозозависимый эффект. В-третьих, общая доза верапамила, требующаяся для торможения родовой деятельности, отражает интенсивность родового процесса и поэтому может быть использована при анализе состояния СДМ в условиях различной акушерской патологии.

Проведен анализ клинического течения родов у 943 рожениц. Обследование рожениц проводили с использованием общеклинических и специальных методов исследо-

вания по 128 параметрам, на которые были заполнены карты наблюдений для внесения в базу данных для последующей статистической обработки. В 1-ю группу (основную) вошло 615 (65.2%) рожениц в условиях применения АК. Во 2-ю группу (сравнения) вошла 231 (24.5%) - на фоне традиционного лечения, у которых АК не применялись. В 3-ю группу (контрольную) вошло 97 (10.3%) женщин - без акушерской патологии с физиологическим течением родов.

В возрастном и клиническом аспектах все эти три группы рожениц не имели существенных различий: их возраст колебался от 16 до 42 лет, составляя в среднем для 1-й (основной) группы 29.8 ± 6.5 года, для 2-й группы (сравнения) - 28.2 ± 5.6 года и для 3-й (контрольной) группы - 28.8 ± 6.5 года. В трех группах из 943 рожениц по паритету они распределялись следующим образом: основная группа из 615 рожениц - первородящих было 444 (72.2%), повторнородящих - 171 (27.8%). Из 231 роженицы группы сравнения первородящих было 184 (79.6%), повторнородящих - 47 (20.4%). Из 97 рожениц контрольной группы первородящих было 70 (72.2%), повторнородящих 27 (27.8%). Таким образом по паритету роженицы подобраны практически одинаково, и между группами отсутствует статистическая достоверность ($p > 0.05$).

Для подбора группы рожениц «высокого риска» по развитию аномалии родовой деятельности мы в своей работе руководствовались методическими рекомендациями Главного управления охраны материнства и детства Министерства здравоохранения СССР (Москва, 1990. Под ред. проф. Е.А.Чернухи, проф. Т.А.Старостиной). В соответствии с целями и задачами исследования из 625 рожениц основной группы и группы сравнения формировали группу «высокого риска». Пациентки, страдающие гестозом, - 436 (69.8%), из них у 320 рожениц - в родах, а из 107 рожениц группы сравнения у 39 (36.4%) в родах наблюдались аномалии родовой деятельности. В исследовании не были включены роженицы с тяжелыми формами гестоза, так как они требуют лечения в условиях интенсивной терапии. Гипертонические болезни I и II стадии и вегетососудистой

дистонии по гипертоническому типу были у 189 (30.2%), из них у 129 рожениц основной группы в родах у 33 (25.6%) и из 60 рожениц группы сравнения у 21 (35.0%) в родах наблюдались аномалии родовой деятельности.

Кроме рожениц с гестозом, гипертонической болезнью и ВСД по гипертоническому типу в основной группе было 157 рожениц с аномалиями родовой деятельности, а в группе сравнения - 64 роженицы. Итак, всего по трем группам аномалии родовой деятельности было у 415 рожениц, из них в основной группе - у 291 роженицы в условиях применения АК, где слабость родовой деятельности была у 142 рожениц, чрезмерная родовая деятельность у 132 рожениц, дискоординированная родовая деятельность - у 17 рожениц. В группе сравнения 124 роженицы на фоне традиционного лечения, где слабость родовой деятельности была у 76 рожениц, чрезмерная родовая деятельность у 33, дискоординированная родовая деятельность у 15 рожениц.

РЕГУЛЯЦИЯ СЛАБОСТИ РОДОВОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

Для лечения слабости родовой деятельности нами разработана и использована у 142 рожениц следующая методика регуляции родовой деятельности путем введения 2мл 0.25% раствора верапамила гидрохлорида у 76 рожениц при выраженном повышенном базальном тоне матки, у 54 рожениц с гестозом нифедипина (фенигидина, коринфара), у 12 рожениц с гипертонической болезнью I-II стадии риодипина (форидона), и с вегето-сосудистой дистонией по гипертоническому типу дилтиазема (кардизема).

Введение АК осуществляли для снятия повышенного базального тонуса матки до родостимуляции при наличии сглаженной шейки матки и раскрытии маточного зева на 3-4 см путем введения верапамила гидрохлорида 2.5мг/100мл 0.9% раствора хлорида натрия непосредственно перед употреблением=25.0 мкг/мл при начальной (минимальной) скорости введения 1мл (20 капель/мин) потребуются 100 минут, максимальная скорость введения 2мл (40 капель/мин) потре-

буется 50 минут. Положение роженицы - на боку. Ожидаемая концентрация в организме - 0.04мг/кг или 4×10^{-8} г/мл. При введении верапамила микроперфузором 2.5 мг/20мл 0.9% раствора хлорида натрия=125 мкг/мл. При начальной (минимальной) скорости введения 0.2мл (4 капли/мин) или 12мл/час потребуются 100 минут, максимальная скорость введения 0.3мл (6 капель/мин), или 18 мл/час, требуется 67 минут. Ожидаемая концентрация в организме 0.04мг/кг, или 4×10^{-8} г/мл. В процессе инфузии верапамила необходимо регулярно (каждые 30 мин) следить за артериальным давлением и частотой пульса, а также за сердцебиением плода. У рожениц с гестозом мы в данном случае использовали нифедипин (фенигидин, коринфар) сублингвально через 30 минут по 10мг до 20-30 мг в родах. У рожениц с гипертонической болезнью I, II стадии мы использовали риодипин (форидон) по 10 мг сублингвально через каждые 30 минут до 30-40 мг в родах. У рожениц с вегетососудистой дистонией мы в данном случае использовали дилтиазем (кардизем) в капсулах по 60мг через 30 минут до 180мг в родах. После снятия повышенного базального тонуса по данным клиники и КТГ и при раскрытии маточного зева на 3-4 см лечение слабости родовой деятельности осуществлялось окситоцином по общепринятой методике, начиная с дозы 1мМЕ/мин. Для этого содержимое одной ампулы (5 ЕД) окситоцина растворяли в 300 мл 5% раствора глюкозы и вводили внутривенно, начиная с 10 капель в/мин (100 мл/час). Каждые 15 минут концентрация окситоцина должна увеличиваться на 1мМЕ/мин до получения оптимального эффекта. Максимальная доза окситоцина составляет 10 мМЕ/мин (40 капель/мин) до получения удовлетворительной сократительной активности матки. Инфузию окситоцина можно осуществить также при помощи микроперфузора, позволяющего более точно регулировать скорость введения препарата. Инфузия окситоцина может продолжаться до окончания родов и в течение 1 часа после родов.

У рожениц с вторичной слабостью родовой деятельности при раскрытии маточного зева на 7-8 см для родостимуляции мы при-

держивались тактики ведения родов, принятой в НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О.Отта путем внутривенного капельного введения утеротонических средств (окситоцин - 5ЕД - 1мл, простин Е2 - 1тг/ml).

В процессе инфузии верапамила необходимо каждые 30 минут регулярно следить за цифрами артериального давления и частотой пульса, а также за сердцебиением плода. Использованное сочетание веществ дало хороший терапевтический эффект, не оказав при этом отрицательного влияния на организм роженицы, состояние внутриутробного плода и новорожденного. Общая продолжительность родов составила в основной группе, где применяли верапамил, у первородящих 12ч46м±0.48мин, у повторнородящих - 9ч51мин±2ч14мин, а в группе сравнения 13ч7мин±1ч 12мин и 14ч55мин±0ч50мин соответственно ($p < 0.05$). В основной группе рожениц инфузия верапамила в большинстве наблюдений через 30 минут приводила к снижению базального тонуса матки, уменьшению маточной активности у первородящих в 1.15 раза, у повторнородящих - в 1.18 раза по сравнению с группой сравнения.

Средняя продолжительность родов в основной группе у рожениц с гестозом при применении нифедипина составила 10.16±0.22 часа у первородящих и 7.54±0.26 часа у повторнородящих. Соответствующие показатели в группе сравнения составили 10.50±0.51 у первородящих и 8.12±1.19 часа у повторнородящих, в контрольной группе - 11.02±0.34 часа и 9.02±0.49 часа соответственно. При статистическом анализе межгрупповых различий по продолжительности родов мы не обнаружили ($p > 0.05$). При правильном подборе вида и дозировки АК нифедипина последние не приводят к увеличению продолжительности родов. Представляется, что это важное свойство АК нами обнаружено впервые.

У рожениц с гипертонической болезнью I, II стадии при применении риодипина (форидона) и у рожениц с ВСД по гипертоническому типу при применении дилтиазема средняя продолжительность родов в основной группе составила 10ч 04 мин ± 0ч 43 мин

у первородящих и $8ч\ 06\ мин \pm 0ч\ 33\ мин$ у повторнородящих. Соответствующие показатели в группе сравнения и в контрольной группе составили $10ч\ 02\ мин \pm 1ч\ 07\ мин$ и $11ч\ 02\ мин \pm 0ч\ 34\ мин$ у первородящих и $8ч\ 08\ мин \pm 1ч\ 09\ мин$ и $9ч\ 02\ мин \pm 0ч\ 49\ мин$ у повторнородящих. При статистическом анализе межгрупповых различий по продолжительности родов мы не обнаружили ($p > 0.05$).

При применении верапамила в группе рожениц только с аномалиями родовой деятельности кесарево сечение. Родоразрешение с применением щипцов и вообще оперативные вмешательства проводились почти в два раза реже, чем в основной группе рожениц. У рожениц с гестозом в основной группе в 2.4 раза реже применялись оперативные вмешательства, у рожениц с гипертонической болезнью и ВСД по гипертоническому типу оперативные вмешательства в 1.8 раза реже, чем в группе сравнения ($p < 0.05$). В группе рожениц только с аномалиями родовой деятельности патологическая кровопотеря в послеродовом и раннем послеродовом периодах в основной группе встречалась у 10 (13.2%) рожениц, в группе сравнения – у 14 (36.8%) ($p < 0.05$). Патологическая кровопотеря (более 400 мл) у рожениц с гестозом наблюдалась у 38 (11.6 \pm 1.8%), в группе сравнения у 40 (37.4 \pm 4.7%) ($p < 0.01$). У рожениц с ГБ и ВСД по гипертоническому типу патологическая кровопотеря встречалась в три раза реже, чем в основной группе, то есть АК, угнетая сократительную деятельность матки, тем не менее не усиливает кровопотерю в родах. В группе рожениц только с аномалией родовой деятельности анализ течения послеродового периода показал, что в основной группе послеродовые заболевания встречались у 4 (5.2%), а в группе сравнения – у 5 (13.2%) рожениц ($p < 0.05$). В группе рожениц с гестозом, ГБ и ВСД по гипертоническому типу мы обнаружили, что АК не оказывают значительного влияния на течение послеродового периода ($p > 0.05$).

При анализе состояния новорожденных по шкале Апгар установлено, что умеренная асфиксия (4-6 баллов) встречалась в 1.6 раза реже в основной группе, тяжелой асфиксии не было ни у одного ребенка основной группы,

тогда как в группе сравнения она встретилась у 5.3% детей. Различные заболевания новорожденных в раннем неонатальном периоде диагностированы у 47.4% детей основной группы и у 71.1% детей группы сравнения, то есть в полтора раза реже наблюдались в основной группе. Наиболее статистически достоверной была гипоксия в родах, которая наблюдалась у 26.3% рожениц основной группы против 42.1% рожениц группы сравнения ($p < 0.01$).

Наши наблюдения подтверждают исследования Seiler и соавт. (1987), которые сообщили данные о применении антагонистов кальция с целью улучшения состояния плода. Ионы кальция, находящиеся в цитоплазме клеток, служат инициаторами процессов, приводящих к повреждению мозга плода во время фазы реоксигенации после гипоксии, активируя высвобождение глутамата и ключевых ферментов - протеазы и липооксигеназы А₂. Поэтому фармакологическая профилактика постгипоксического повреждения мозга у плодов, развитие которых происходит в условиях плацентарной недостаточности, включает применение антагонистов кальция.

Таким образом, нами отмечено положительное регулирующее влияние АК в группе рожениц со слабостью родовой деятельности и у рожениц с гестозом, ГБ и ВСД по гипертоническому типу.

РЕГУЛЯЦИЯ ПРИ ЧРЕЗМЕРНОЙ РОДОВОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

Общезвестно, что чрезмерная родовая деятельность проявляется сильными и очень частыми схватками, возникающими на фоне повышенного тонуса матки.

Нами проведены исследования эффективности применения АК верапамила, нифедипина, риодипина, дилтиазема с целью регуляции родовой деятельности у 132 рожениц с чрезмерной родовой деятельностью и разработана следующая методика их применения. Данный метод мы применяли в родах при любом раскрытии маточного зева с целью токолиза для угнетения сократительной деятельности матки, предоперационного токолиза для остановки родовой деятельности и при наличии выраженных

симптомов гипоксии плода с целью внутриутробной реанимации плода, проводимой при подготовке к родоразрешению как во II периоде родов, так и с целью предоперационного токолиза за 15-20 минут до начала разреза на матке и извлечения плода путем введения верапамила гидрохлорида $7.5\text{мг}/100\text{мл}$ 0.9% раствора хлорида натрия непосредственно перед употреблением = $75\text{мкг}/\text{мл}$ при скорости введения $2\text{мл}/\text{мин}$ (40 капель/мин) потребуются 50 минут. Инфузию проводили под контролем наружной или внутренней гистерографии и КТГ. Ожидаемая концентрация в организме $0.115\text{мг}/\text{кг}$ или $1.15 \times 10^{-7}\text{г}/\text{мл}$. Положение роженицы - на боку. На любом этапе после наступления полного прекращения схваток (токолиза) введение АК должно прекращаться.

Метод при использовании микроперфузора: $7.5\text{мл}/20\text{мл}$ 0.9% раствора хлорида натрия = $375\text{мкг}/\text{мл}$ при скорости введения $0.3\text{мл}/\text{мин}$ (6 капель/мин) или $18\text{мл}/\text{час}$ потребуются 67 минут. Ожидаемая концентрация в организме $0.115\text{мг}/\text{кг}$ или $1.15 \times 10^{-7}\text{г}/\text{мл}$.

Инфузия верапамила приводит через 15 мин от начала его введения к снижению амплитуды маточных сокращений, уменьшению их продолжительности, урежению частоты сокращений матки. Длительность инфузии верапамила не превышала 1 часа.

В менее выраженных случаях чрезмерной родовой деятельности (ЧРД) мы у рожениц с гестозом применяли нифедипин (фенигидин) по 10мг сублингвально через 15 минут до 40мг в родах. У рожениц с ГБ I и II стадий мы применяли риодипин (форидон) по 10мг через каждые 15 минут до 40мг сублингвально в родах. У рожениц с ВСД по гипертоническому типу мы применяли дилтиазем по 60мг в капсулах (гранулы) сублингвально через 15 минут до 300мг в родах. У рожениц при применении верапамила в основной группе продолжительность быстрых родов у первородящих составила $7ч\ 02\ мин \pm 0.21\ мин$, повторнородящих $6ч\ 42\ мин \pm 0.32\ мин$, а в группе сравнения $6ч\ 53\ мин \pm 0.40\ мин$ для первородящих и $5ч\ 07\ мин \pm 0.05\ мин$ у повторнородящих. Стремительные роды в основной группе составили $5ч\ 05$

мин ± 0.53 мин для первородящих и 4ч 40мин ± 0.10 мин для повторнородящих. В группе сравнения продолжительность стремительных родов составила у первородящих 4ч 58 мин ± 0.22 мин, повторнородящих 3ч 40мин ± 0.05 мин. Мы не обнаружили достоверности за исключением различий между повторнородящими в основной группе и группе сравнения. У рожениц при применении верапамила кесарево сечение в основной группе не производилось, а в группе сравнения было произведено 6.3% по поводу асфиксии плода и частичной отслойки нормально расположенной плаценты. В группе рожениц только с ЧРД без гестоза и гипертонической болезни при анализе состояния новорожденных по шкале Апгар установлено, что с тяжелой асфиксией (0-3 балла) в основной группе не было, тогда как в группе сравнения она наблюдалась у 1 ребенка (6.3%). Различные заболевания новорожденных в раннем неонатальном периоде диагностированы у 14 (20.0%) детей основной группы и у 7 (43.7%) детей группы сравнения ($p < 0.05$). В основной группе интранатальной гибели плода не наблюдалось, тогда как в группе сравнения имел место 1 случай перинатальной потери с пороком развития, несовместимым с жизнью у недоношенного ребенка. У рожениц с гестозом при ЧРД с тяжелой асфиксией родилось детей в основной группе 4 (1.2 \pm 0.6%) против 8 (7.3 \pm 2.5%) группы сравнения ($p < 0.01$). По нашему мнению, АК благоприятно влияют на устранение асфиксии плода, что согласуется с данными Г.Л. Громько (1995), который в своих исследованиях показал, что АК эффективны при гипертензивных осложнениях беременности и маточно-плацентарного кровообращения.

РЕГУЛЯЦИЯ ПРИ ДИСКООРДИНИРОВАННОЙ РОДОВОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

Общеизвестно, что дискоординация родовой деятельности является одним из опасных патологических состояний как для матери, так и для плода, возникающих в процессе родового акта. Дискоординация родовой деятельности клинически наиболее часто выражается в отсутствии

или значительном замедлении раскрытия спазмированного маточного зева или нижнего сегмента матки несмотря на регулярный характер маточных сокращений.

Нами проведены исследования по применению антагониста кальция верапамила гидрохлорида, нифедипина, риодипина и дилтиазема с целью регуляции аномалии родовых сил при дискоординированной родовой деятельности у 17 рожениц и разработана следующая методика его использования. С момента установления диагноза при любом раскрытии маточного зева в первую очередь необходимо для достижения токолиза провести терапию, угнетающую сократительную деятельность матки. Для этого 2мл (5мг) 0.25% раствора верапамила разводили в 100 мл 0.9% раствора хлорида натрия = 50мкг/кг. При скорости 1.5мл/мин (30 капель/мин) потребуется 67 минут. Ожидаемая концентрация в организме 0.077мг/кг или 7.7×10^{-8} г/мл. Данный метод при использовании микроперфузора 5мг/20мл 0.9% раствора хлорида натрия = 250мкг/мл. При скорости 0.3мл/мин (6 капель/мин) или 18мл/час потребуется 67 минут. Ожидаемая концентрация в организме 0.077мг/кг или 7.7×10^{-8} г/мл. С целью предотвращения влияния АК на контракцию миометрия в третьем и раннем послеродовом периоде инфузия АК должна прекращаться с окончанием I периода родов. После снижения тонуса матки на 4-6 мм рт.ст. и снятия дискоординированных сокращений матки, по данным клиники и КТГ, и дальнейших слабых схватках перейти к введению простагландинов по общепринятой методике. Далее роды вести как при первичной слабости родовой деятельности, параллельно применяя принципы профилактики гипоксии плода.

В случае развития энергичной родовой деятельности стимуляция утеротоническими средствами должна быть прекращена на любом этапе.

Кесарево сечение в основной группе у рожениц с дискоординированной родовой деятельностью (ДРД) не производилось, тогда как в группе сравнения произведено у 1 роженицы (10.0%) по поводу асфиксии плода и ДРД, не

поддающейся терапии. Ручное вхождение в полость матки осуществлено в основной группе у 1 роженицы (9.1%) и в группе сравнения также у 1 (10.0%) роженицы. Родоразрешение с применением щипцов в основной группе не производилось, а в группе сравнения - у 1 женщины (10.0%). Патологическая кровопотеря (более 400мл) в основной группе не наблюдалась, а в группе сравнения была у 2 (20.0%) рожениц. При анализе состояния новорожденных по шкале Апгар установлено, что умеренная асфиксия (4-6 баллов) наблюдалась у 1 (9.1%) новорожденного в основной группе и у 2 (20.0%) новорожденных в группе сравнения. Различные заболевания новорожденных в раннем неонатальном периоде диагностированы у 6 (54.5%) детей основной группы и у 7 (70.0%) детей группы сравнения ($p > 0,05$).

Побочные эффекты антагониста кальция верапамила наблюдались в 8,3% случаев, что выразилось в головной боли (1.5%), головокружении (2.6%), покраснении кожи (1%), переходящей гипотонии (2.0%), тошноте (1.5%). При применении дилтиазема побочные эффекты имели место в 4.4% случаев, и это выразилось в головной боли (1.0%), переходящей гипотонии (1.4%), тошноте (1.0%), покраснении кожи (1.0%). При применении нифедипина (фенигидина, коринфара) - в 6.5% случаев: головная боль (1.0%), головокружение (1.0%), покраснение кожи (2.0%), переходящая гипотония (2.0%), тошнота (0.5%).

Данные побочные реакции достаточно быстро снимаются введением атропина, изопроterenола или препаратов кальция (10-20 мл 10% раствора глюконата или хлорида кальция), причем последний не следует назначать роженицам с гипертонической болезнью.

Абсолютными противопоказаниями к применению антагонистов кальция является артериальная гипотония (систолическое) АД ниже 90 мм рт.ст., беременным с пороками сердца и грудное вскармливание.

Относительными противопоказаниями к применению антагонистов кальция являются: нестабильная стенокардия, сочетание с празозином, нитратами, эуфиллином, магнезия сульфатом, бета-

адреноблокаторами, особенно при внутривенном введении.

Таким образом, эффективность верапамила была наиболее выражена в дозе 5 мг (0.077 мкг/кг, или 7.7×10^{-8} г/мл), тогда как доза 7.5 мг (0.115 мкг/кг, или 1.15×10^{-7} г/мл) угнетала сократительную активность матки. В последнем случае такой подход оказался успешным для предотвращения токолиза.

На основании клинических наблюдений можно сделать вывод, что основными показаниями для применения антагонистов кальция в родах являются аномалии родовой деятельности:

1. Чрезмерная родовая деятельность (чрезмерная активность маточных сокращений 90-100 мм рт.ст., при наличии чрезмерных маточных сокращений - 5 и более за 10 мин, при сочетании чрезмерной интенсивности и частоты маточных сокращений, с целью токолиза);

2. Гипертоническая форма слабости родовой деятельности (при повышенных цифрах базального тонуса матки).

3. Дискоординированная родовая деятельность (с наличием схваток неправильной формы, при нарушении их ритма).

4. Внутривитробная гипоксия плода, обусловленная аномалиями родовой деятельности.

Литература.

1. Циркин В.И., Дворянский С.А. Сократительная деятельность матки: механизмы регуляции. - Киров, 1997. - 280 с.
2. Cotton D., Strassner H., Hill L. et al. Comparison of magnesium sulfate, terbutaline and placebo for inhibition of preterm labor // J. Reprod. Med. - 1984. - Vol. 29, №2. - P. 92-97.
3. Ohya Y., Sperelakis N. Fast Na^+ and slow Ca^{2+} channels in single uterine muscle cells from pregnant rats // Amer. J. Physiol. - 1989. - Vol. 257, №2, Pt 1. - С. 408-С412.
4. Tchilingirian N., Najem R., Sullivan G. et al. The use of ritodrine and magnesium sulfate in the arrest of premature Labor // Int. J. Gynecol. Obstet. - 1984. - Vol. 22, № 3. - P. 117- 123.
5. Абрамченко В.В., Циновой В.Ш., Абдуллаев Д.Н. Антагонисты кальция в акушерстве - СПб, 1994, 223 с.
6. Абрамченко В.В. Активное ведение родов: Руководство для врачей. - СПб: Специальная литература, 1996. - С. 667.
7. Айламазян Э.К. Неотложная помощь при экстремальных состояниях в акушерской практике. Н. Новгород: Изд-во НГМА, 1995. -С. 281.
8. Айламазян Э.К. Акушерство. Учебник для студентов мед.вузов.-СПб: «Специальная литература», 1997.-496 с., илл.
9. Савицкий Г.А. Биомеханика раскрытия шейки матки в родах. - Кишинев: Штиинца, 1988. - С. 114.
10. Серов В. Н., Стрижаков А.А., Маркин С. А. Руководство по практическому акушерству. - М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 1997- 424с., илл.
11. Супряга О.М., Елохина Т.Б. Применение блокаторов кальциевых каналов при беременности // Акуш. и генекол. - 1995. - №1. - С. 8-12.
12. Чернуха Е.А. Современные принципы регуляции сократительной деятельности матки//Вопр. охр. мат.- 1990. № 2. - С. 64-71.
13. Andersson K.E., Ingemarsson I., Ulmsten U., Wingerup L. Inhibition of prostaglandin-induced uterine activity by nifedipine // Brit. J. Obstet.Gynaecol. - 1979. - Vol.86. - P.175-179.
14. Belfort M.A., Saade G.R., Moise K.J. Nimodipine in the management of preeclampsia: Maternal and fetal effects// Amer.J. Obstet.Gynec.- 1994. - Vol.171, N 8. - P.417-424.
15. Lechner W., Steurer W., Margreiter R. Uterine contractility in pregnancy // Transplant.int. - 1991. - Vol.4. - P.62.
16. Mari G., Kirshon B., Moise K.J. // Amer.J.Obstet.Gynecol. - 1989. -Vol.161, №6. - P.1514-1518.
17. Munos H., Parra M., Polanco M. // World Congress on Hypertension in Pregnancy, 8th. - London, 1992. - P.292.
18. Seiler S.M., Acnold A.J., Stanton H.C. Inhibition of inositoltriphosphat-induced Ca^{2+} - release from isolated plateled membrane vesicles. // Biochem. Pharmacol. - 1987. - Vol. 36. - P. 3331-3337.
19. Ulmsten U., Andersson K.E., Wingerup L. Treatment of premature labour with the calcium antagonist nifedipine // Arch. Gynecol. - 1980. - Bd. 229. - S.1-5.
20. Bloackmoaller J. et al. Pharmacokinetic interaction between cyclosporin and diltiazem. Europ. S.Clin. Pharmacol. - 1990. -Vol. 38. P. 237-242.

С.Е. МЕЛЬНИКОВА, В.М. ОРЛОВ,
В.Я. ГЕЛЬМАН, М.И. КОЛЬЦОВ
Кафедра акушерства и гинекологии № 1
Санкт-Петербургской медицинской академии
последипломного образования

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ ПОСЛЕРОДОВЫХ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ ИНФИЦИРОВАННОСТИ ПЛАЦЕНТЫ.

В работе представлены результаты исследования 636 историй родов. Из них 340 – больные с послеродовыми инфекционными заболеваниями – составили основную группу, 296 женщин с физиологическим послеродовым периодом – контрольную. Степень инфицированности плаценты определялась путем ее гистологического исследования. В результате установлено, что у больных с послеродовыми инфекционными заболеваниями воспалительные изменения в плаценте встречались в 2.5 раза чаще, чем у женщин контрольной группы. Дополнительно проведен анализ факторов, влияющих на инфицирование плаценты во время беременности и в родах. Полученные данные указывают, что в развитии послеродовых инфекционных заболеваний важным прогностическим критерием является наличие воспалительных изменений в плаценте. Обоснована целесообразность ее гистологического исследования.

Одно из первых мест среди причин материнской заболеваемости и смертности принадлежит послеродовым инфекционным заболеваниям. Несмотря на применение высокоэффективных антибактериальных средств, соблюдение правил асептики – и антисептики частота гнойно-септических осложнений остается высокой и не имеет тенденции к снижению [1, 2, 3, 6, 7].

Целью настоящего исследования явилось изучение возможности выявления «группы риска» – возникновения послеродовых гнойно-септических заболеваний у родильниц по данным гистологического исследования последа, и определения факторов, влияющих на инфицирование плаценты во время беременности и в родах.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для решения этих задач был проведен ретроспективный анализ 636 историй родов. Изучены истории 340 родильниц с гнойно-септическими заболеваниями в послеродовом периоде (основная группа) и 296 родильниц, послеродовый период которых протекал без осложнений (контрольная группа). Изучение соматического и акушерско-гинекологического анамнеза, течения настоящей беременности, родов, послеродового периода и результатов гистологического исследования последа позволило выявить ряд достоверных факторов, которые могут, по нашим наблюдениям, быть использованы при выявлении «группы риска» – возникновения послеродовых гнойно-инфекцион-

ных заболеваний. В обеих исследуемых группах возраст женщин колебался от 17 до 44 лет, наибольшее число обследованных родильниц были в возрасте от 20 до 31 года (49%).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Среди экстрагенитальной патологии в анамнезе у родильниц с послеродовыми инфекционными заболеваниями чаще, чем у родильниц с физиологическим течением послеродового периода отмечались хронические воспалительные заболевания органов мочевыделительной системы у 69 человек (20.5%), ЛОР-органов у 66 (19.5%), заболевания сердечно-сосудистой системы – у 50 (14.8%), в контрольной группе соответственно у 28 человек (9.7%) ($\chi^2-0,04$), у 22 (7.5%) ($\chi^2-0,02$) и у 15 (5.1%) ($\chi^2-0,03$). Гинекологические заболевания, причем в их структуре преобладали хронические воспалительные заболевания гениталий, наблюдались в основной группе у 269 женщин (79.2%), в контрольной группе у 76 (25.8%). При анализе структуры осложнений данной беременности обращает на себя внимание то, что гнойно-септические осложнения значительно чаще наблюдались у беременных с угрозой прерывания беременности, которая встречалась в основной группе у 181 (53.5%) родильниц, в контрольной группе у 76 (25.8%) ($\chi^2-0,001$). Кроме того, обращает на себя внимание относительно высокий процент анемий у 94 (27.8%) женщин основ-

ной группы, в контрольной группе у 89 (30,4%) ($\chi^2=0,05$); пиелонефрит во время беременности в основной группе перенесли 61 (18%) больная, в контрольной группе 20 (7%) ($\chi^2=0,02$). 75 беременных (22%) основной группы болели во время беременности острыми респираторными вирусными заболеваниями, в контрольной группе 27 (7%) беременных ($\chi^2=0,005$). Кольпитом страдали в 7 раз чаще беременные основной группы, а именно: 211 (62,2%) и 28 (9,7%) в контрольной группе ($\chi^2 \ll 0,001$). Высоким фактором риска развития послеродовых гнойно-инфекционных осложнений являются гестозы, которые выявлены в основной группе у 172 (50,8%) беременных, в контрольной группе у 89 (30,4%) ($\chi^2=0,02$). При изучении течения родов мы установили, что преждевременное отхождение околоплодных вод чаще наблюдалось у женщин с послеродовыми гнойно-септическими осложнениями – у 162 (47,4%), в контрольной группе – у 29 (24,5%) ($\chi^2=0,006$), соответственно продолжительность безводного промежутка более 6 часов отмечена у женщин основной группы в 197 случаях (58%), у женщин с физиологическим течением послеродового периода в 90 случаях (30,6%) ($\chi^2=0,001$). Более 3-х внутренних исследований в родах в основной группе зарегистрировано у 227 (67%) женщин, в контрольной группе у 96 (32,6%) ($\chi^2=0,004$). Патологическая кровопотеря в 3 раза чаще встречалась у женщин с осложненным течением послеродового периода, а именно: в основной группе у 41 (12%), в контрольной группе у 9 (3%) ($\chi^2=0,02$). Установлена зависимость послеродовой гнойно-воспалительной заболеваемости от частоты оперативных вмешательств в родах: в основной группе родильниц кесарево сечение произведено у 136 женщин (40%), в контрольной группе у 26 (8,6%) ($\chi^2=0,004$); ручное вмешательство в полость матки в 2,3 раза чаще в основной группе – у 108 (32%), в

контрольной группе у 47 (16%) ($\chi^2=0,02$). Травмы мягких родовых путей в основной группе встречались у 57 (23,8%), в контрольной группе у 21 (7%) ($\chi^2=0,02$). Этиологическая зависимость гнойно-воспалительных заболеваний от степени инфицированности плодных оболочек, плаценты и пуповины определялась путем гистологического исследования последних. Локализация воспалительных изменений в плаценте зависит от пути заражения [4]. При гематогенном пути распространения возбудитель инфекции проникает в плаценту через сосуды отпадающей децидуальной оболочки и вызывает воспаление последней (базальный децидуит), а также межворсинчатого пространства (интервиллизит) и ворсин хориона (виллизит). При вторичном гематогенном заражении (инфекция распространяется от плода) воспалительные изменения развиваются прежде всего в амнионе и хориальной пластине (плацентарный хориоамнионит). В этих случаях воспалительный процесс часто сочетается с субхориальным интервиллизитом и воспалением стенок ветвей сосудов пуповины. При восходящем пути заражения воспалительные инфильтраты прежде всего обнаруживаются в плодных оболочках и пуповине. Возникают париетальный амнионит, париетальный хориоамнионит (поражение гладкого хориона), париетальный децидуит [8,9]. В зависимости от характера воспалительных изменений в последе (серозный или гнойный) и распространенности процесса (очаговый или обширный) различают высокий, умеренный и слабый риск развития эндометрита. При отсутствии вышеуказанных изменений, факторы риска развития эндометрита по гистологическому исследованию плаценты отсутствуют.

В настоящее время во многих учреждениях родовспоможения обязательным является гистологическое исследование последа.

Обычно результаты исследования известны на 3-й день. В нашем исследовании, анализируя результаты гистологического обследования последа, были получены следующие данные: у 210 (61,7%) женщин основной группы в гистологии выявлен высокий и умеренный фактор риска развития эндометрита, слабый и отсутствует – у 130 больных (38,3%). Из 296 женщин контрольной группы – высокий и умеренный фактор риска по гистологическому исследованию плаценты наблюдался у 83 женщин (28,2%) ($\chi^2 \ll 0,001$) и слабый и отсутствует – у 213 (71,8%) ($\chi^2=0,001$). По результатам проведенного исследования установлено, что у больных послеродовыми гнойно-септическими заболеваниями выраженные морфологические изменения последа воспалительного характера встречаются в 2,5 раза чаще, чем у женщин, послеродовый период которых протекал без осложнений. Отсутствуют или слабо выражены воспалительные изменения в последе у женщин с физиологически протекающим послеродовым периодом в 2 раза чаще, чем у женщин, больных послеродовыми инфекционными заболеваниями. Эти данные свидетельствуют о том, что послеродовые инфекционные осложнения возникают чаще там, где при гистологическом исследовании плаценты обнаруживаются изменения инфекционного характера. Следовательно, в развитии послеродовых инфекционных заболеваний важным прогностическим критерием является наличие умеренной и высокой степени инфицирования плодных оболочек и плаценты. Полученные данные свидетельствуют о целесообразности обязательного гистологического исследования плаценты.

Для выявления факторов, влияющих на инфицирование плаценты, мы сопоставили данные анамнеза (наличие соматической патологии), клинического течения беременности и родов с результатами гистологического исследова-

ния плаценты у группы женщин с послеродовыми септическими заболеваниями. Для этого больные послеродовыми инфекционными заболеваниями были разделены на 2 подгруппы (1-А и 1-Б). Подгруппа 1-А - это больные, имеющие высокую и умеренную степень инфицирования плаценты, всего 210 человек (61.7%); подгруппа 1-Б - это больные, не имеющие воспалительных изменений в плаценте или они слабо выражены, всего 130 человек (38.3%). При сравнительном анализе мы выяснили, что по наличию соматической патологии женщины обеих подгрупп не отличались друг от друга: в подгруппе 1-А она встречалась у 145 больных (69%), в подгруппе 1-Б - у 88 (68%). В подгруппе 1-А чаще выявлены в анамнезе хронические воспалительные заболевания гениталий - у 107 больных (51%), в подгруппе 1-Б - у 45 (34.5%) (χ^2 -0.05). Среди осложнений течения беременности в обеих подгруппах одинаково часто встречались: анемия - в 1-А у 82 (39.1%), в 1-Б у 50 (38.3%); угроза прерывания в 1-А у 82 (39.1%), в 1-Б у 52 (40%); острые респираторные вирусные заболевания в 1-А у 31 (14.8%), в 1-Б у 20 (15%). Несколько чаще встречался пиелонефрит во время беременности в 1-Б подгруппе - у 20 (15%), в 1-А у 25 (12%). Гестозом чаще страдали беременные, имеющие воспалительные изменения в плаценте - 99 (47%), в 1-Б подгруппе - 42 больные (32%). Кольпитом достоверно чаще болели женщины подгруппы 1-А - 119 (56.7%), в подгруппе 1-Б - 53 (41%) (χ^2 -0.05). Изучая течение родов, были получены следующие результаты: продолжительность родов свыше 12 часов чаще встречалась в 1-А подгруппе - у 48 (22%) больных, в 1-Б подгруппе у 7 (5%) (χ^2 -0.0005). В подгруппе больных послеродовыми инфекционными заболеваниями, имеющих воспалительные изменения в плаценте, чаще наблюдалась слабость родовой деятельности - у 82 (39%), в 1-Б - у 30 (23.3%)

(χ^2 - 0,02). Преждевременное излитие околоплодных вод одинаково часто встречалось в обеих подгруппах: в 1-А - у 85 (40.5%), в 1-Б - у 48 (36.6%), однако длительный безводный период (более 12 часов) достоверно чаще отмечен в 1-А подгруппе - у 47 (22.9%), в 1-Б - у 11 (8.2%) (χ^2 -0.002). Обращает на себя внимание число внутренних исследований в родах, так, в 1-А подгруппе значительно чаще наблюдались многократные влагалитические осмотры (от 3 до 5) - у 111 (52.7%), соответственно в 1-Б подгруппе - у 46 (35%) (χ^2 -0,05). Сопоставление полученных данных позволило достоверно установить, что на инфицирование плаценты оказывают влияние: наличие хронических воспалительных заболеваний женских половых органов, кольпита во время беременности, пролонгированные роды (свыше 12 часов), безводный период свыше 12 часов, количество влагалитических исследований в родах больше 3.

ВЫВОДЫ

Таким образом, факторами риска возникновения послеродовых гнойно-септических заболеваний являются: хронические воспалительные заболевания органов мочевыделительной системы, ЛОР-органов, хронические воспалительные заболевания женских половых органов, сердечно-сосудистые заболевания; осложненное течение беременности - анемия, угроза прерывания, гестоз, острые респираторные вирусные инфекции, кольпит; осложненное течение родов - аномалии родовой деятельности, преждевременное излитие околоплодных вод, продолжительность безводного промежутка более 6 часов и родов свыше 12 часов, 3 и более влагалитических исследований, патологическая кровопотеря, оперативные вмешательства в родах - кесарево сечение, ручное вхождение в полость матки. На инфицирование плаценты оказывают влияние: наличие хронических воспа-

лительных заболеваний женских половых органов, кольпит во время беременности, пролонгированные роды (свыше 12 часов), безводный промежуток больше 6 часов, количество внутренних исследований в родах больше 3.

Наличие умеренной и высокой степени инфицирования последа является важным прогностическим критерием в развитии послеродовых инфекционных заболеваний. Гистологическое исследование плаценты является целесообразным и позволяет выявить среди родильниц «группу риска» по возникновению послеродовых гнойно-септических заболеваний.

Литература.

1. Абрамченко В.В., Костючек Д.Ф., Перфильева Г.Н. Гнойно-септическая инфекция в акушерско-гинекологической практике. — СПб., 1994 — С.24-30.
2. Айламазян Э.К. Антенатальная диагностика и профилактика врожденных заболеваний человека // Актовая речь. — СПб., 1993. — С.36.
3. Клименко С.А., Орлов В.М. Принципы современной терапии послеродовой инфекции. // Пособие для врачей. — СПб. — 1995. С.3.
4. Федорова М.В., Калашникова Е.П. Плацента и ее роль при беременности. — М., Медицина. — 1986. — С.179-180.
5. Цинзерлинг А.В., Цинзерлинг В.А. Патологическая анатомия. — СПб. — 1996. — С.327-329.
6. Fortunato S. J., Dodson M. G. Therapeutic considerations in postpartum endometritis. // J. Reprod. M. — 1988 — Vol.33. — №1 — p.101-106.
7. Gibbs R.S., Blanco J.D., Lipscomb K.A., Clair P.S. // Obstet. And Gynec. — 1989. — Vol.65 — №6. — P.825-829.

СЕНИЛЬНЫЕ КОЛЬПИТЫ ПАТОГЕНЕЗ, ПРОФИЛАКТИКА, ЛЕЧЕНИЕ

Рассмотрены основные звенья патогенеза сенильных кольпитов, изучена взаимообусловленность урогенитальных инфекций и трофических нарушений у женщин менопаузального периода.

Оценены наиболее выраженные изменения со стороны микробиологических и цитологических показателей с целью разработки методов профилактики и лечения кольпитов у женщин менопаузального периода. В программу лечения были включены препараты для восстановления микробиоценоза организма.

Показано, что помимо заместительной гормонотерапии профилактика сенильных кольпитов невозможна без нормализации биоценоза урогенитального тракта.

Несмотря на многочисленные исследования, урогенитальные расстройства остаются актуальной проблемой постменопаузального периода, включающей комплекс осложнений, связанных с развитием атрофических процессов в эстрогено-зависимых структурах нижней трети полового тракта.

На фоне возрастного дефицита эстрогенов происходят атрофические изменения во влагалище, снижается кровоток и кровоснабжение, возрастает гиалиноз коллагеновых волокон [2,6].

Дефицит эстрогенов вызывает снижение содержания гликогена в эпителиальных клетках, количество лактобацилл значительно уменьшается или они вообще отсутствуют. Вследствие этого возрастает рН влагалищного содержимого, что способствует снижению его защитных свойств и появлению во влагалище разнообразной аэробной и анаэробной бактериальной флоры, а также вирусов и простейших.

Цель настоящего исследования - на основании изучения взаимосвязи микробной обсемененности урогенитального тракта, местной иммунологической и неспецифической резистентности со степенью трофических изменений стенки влагалища разработать оптимальные методы профилактики, диагностики и лечения кольпитов у женщин менопаузального периода. Показана эффективность внедрения в программу лечения заместительной гормональной терапии (ЗГТ) и препаратов, восстанавливающих микробиоценоз полового тракта.

Преимуществом метода является возможность одновременной санации влагалища (отсутствие бактерицидного и бактериостатического действия на лактобациллы) и местной ЗГТ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 25 женщин с сенильным кольпитом в возрасте от 55 до 75 лет. Менопауза составила от 3 до 15 лет. Контрольную группу составили 10 женщин в возрасте от 45 до 70 лет без урогенитальных расстройств.

Клинико-статистическая характеристика: обследование по специально составленной анкете жалоб, соматического и гинекологического анамнеза, длительности менопаузального периода и его течения.

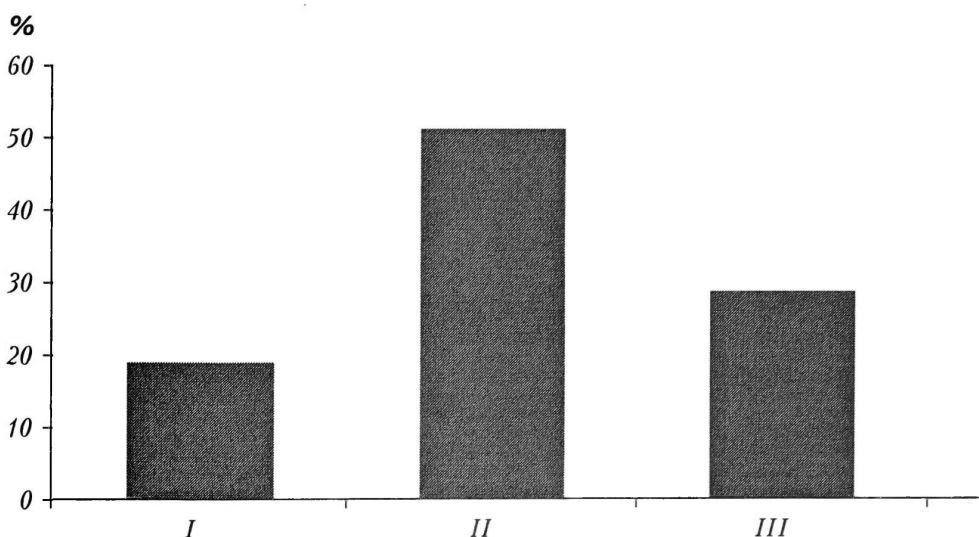
Изменение рН во влагалище; оценка степени атрофии слизистой влагалища по КПИ.

Микробиологический: изучен микробиоценоз влагалища с количественной и качественной оценкой микрофлоры влагалищного содержимого.

Цитологическое исследование: определены соотношения поверхностных, промежуточных и базальных клеток в зависимости от степени инфицированности.

При оценке состояния клеточных элементов в окрашенном мазке-препарате использовали методику цитодиагностики, разработанную Н.Н.Шиллер-Волковой с соавт. (1964), по которой выделено 5 типов цитограмм.

Первый тип. Цитограммы отражают нормальное строение эпителиального покрова слизистой.



I, II, III - типы цитогрaмм.

•*Второй тип.* Цитогрaммы характеризуют пролиферацию плоского и цилиндрического эпителиев, проявляющуюся в укрупнении ядер значительного числа клеток.

•*Третий тип.* Цитогрaммы, которые характеризуются наличием дискариоза клеток в пределах одного или нескольких слоев многослойного плоского или цилиндрического эпителиев и не имеют изменений со стороны формы самих клеток.

•*Четвертый тип.* Цитогрaммы, в которых выражен дискариоз во всех слоях многослойного плоского и цилиндрического эпителиа, или только в промежуточном и парабазально-базальном слое с обязательным присутствием единичных атипических эпителиальных клеток промежуточного слоя.

•*Пятый тип.* Цитогрaммы, в которых обнаружено значительное число клеток, обладающих в совокупности всеми признаками злокачественности.

Первые три типа цитогрaмм относятся к доброкачественным состояниям, так как указанные изменения в клетках вызываются хроническим воспалительным процессом. Последние два типа цитогрaмм говорят о злокаче-

ственности процесса и соответствуют интраэпителиальному или инвазивному раку (Е.А.Невская, 1970).

В исследование не вошли женщины с четвертым и пятым типом цитогрaмм.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Все больные во время первого осмотра жаловались на бели разной степени интенсивности. Кроме белей, у 8 (32%) были жалобы на чувство жжения во влагалище, недержание мочи - 18 (72%), сухость во влагалище - 23 (92%), зуд вульвы - 13 (52%). Моносимптомное течение болезни имело место у 3 (12%) больных. Два признака выявлено у 3 (12%), три - у 6 (24%), четыре - у 8 (32%), пять - у 5 (20%).

Гинекологическими заболеваниями болела 21 женщина (84%). Выявлен высокий удельный вес заболеваний, связанных с дисфункцией яичников - 17 (68%), что в определенной мере свидетельствует о правомерности существования представления о первичности гормональных нарушений в патогенезе климактерических заболеваний. Нарушения менструальной функции проявлялись в виде меноррагий, пред- и постменст-

руальных кровянистых выделений, секреторная функция была нарушена у 29.5% женщин, сексуальная - у 45.3%. Сочетанная патология имела место у 13 (52%) женщин. Операция была произведена по поводу множественной миомы матки в сочетании с аденомиозом (у 7 женщин), эндометриодных кист яичников и аденомиоза (у 2).

Цитологические исследования показали преобладание промежуточных клеток с явлениями пикноза; лейкоцитоз (вплоть до нейтрофильной инфильтрации тканей), разнообразную микрофлору при отсутствии лактобацилл (степень чистоты влагалищной флоры - IV).

Бактериологическое исследование влагалищного содержимого женщин в менопаузальном периоде показало высокую обсемененность патогенной и условнопатогенной микрофлорой. У 20 (80%) из 25 женщин с климактерическим кольпитом выявлен рост микроорганизмов (аэробов и анаэробов). Количественные исследования микрофлоры влагалища показали, что при климактерическом кольпите общее число бактерий во влагалище возрастает до 10^{12} - 10^{14} КОЕ/мл выделений, тогда как в нормальной вагинальной экосистеме их количе-

Микрофлора влагалища у обследованных женщин до и после лечения, % сева

ДО ЛЕЧЕНИЯ									
Группа	№	Стрептококки	Цитобактерии	Золотист. стафилококк	Патогенные стафилококки	Кишечная палочка	Гарднереллы	Грибы рода кандиды	Лактобациллы
Контроль	10	1.2	1.5	—	2.6	—	—	5.5	62.0
Кольпит	25	16.0	11.5	8.0	4.1	28.0	20.0	16.0	10.0
ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ									
Группа	№	Стрептококки	Цитобактерии	Золотист. стафилококк	Патогенные стафилококки	Кишечная палочка	Гарднереллы	Грибы рода кандиды	Лактобациллы
Контроль	10	1.2	1.5	—	—	—	—	2.8	62.0
Кольпит	25	5.6	3.3	—	0.2	—	—	3.6	58.0

ство не превышало 10^5 - 10^6 КОЕ/мл выделений.

Среднее число различных микроорганизмов у больных женщин составило 16, что в 3.2 раза меньше, чем у здоровых. Соотношение анаэробов к аэробам при кольпитах составило 1.6 : 1.0. Ассоциации микроорганизмов отмечены у 6 (18.2%) пациенток. Среди выявленных возбудителей при кольпитах (таблица) преобладали представители энтеробактерий: кишечная палочка - 12 (28%), клебсиеллы - 8 (32%), энтеробактерии - 9 (36%). Вместе с ними в двух (8%) случаях высевался золотистый стафилококк, в 4 (16%) - гемолитические стрептококки группы В, в 5 (20%) - гарднереллы, в 4 (16%) - кандиды. Из строгих неспорообразующих анаэробов чаще других высевались бактероиды.

Изменения эпителия слизистой шейки матки по данным цитограмм представлено на рисунке. Из представленных данных следует, что у 5 больных (20%) выявлено нормальное строение эпителиального покрова слизистой. Наибольшее число цитограмм (у 13 больных - 52%) было с явлениями атрофических вагинитов, характеризующихся прекращением пролиферативных процессов во влагалищном эпителии. Общие черты, характерные для этой группы цитограмм: основную массу составляют промежуточные

клетки с большими округлыми или овальными ядрами, располагающиеся группами или пластами. Имеются и единичные поверхностные клетки, чаще с круглыми ядрами.

На фоне прекращения пролиферативных процессов был выявлен диокариоз клеток поверхностного эпителия в цитограммах 7 больных (28%). В мазках атрофического типа основную массу клеток составляют базальные и парабазальные клетки и лейкоциты. Чем больше выражена атрофия, тем меньше величина клеток, и ядра занимают большую часть цитоплазмы. Во всех случаях эти изменения морфологии клеточных элементов были обусловлены отсутствием эстрогенной стимуляции и воспалением.

Большинство обследованных женщин лечились различными способами от 3 до 12 лет.

Методы лечения были различными, включая местную санацию дезинфектантами, антибактериальную и противогрибковую терапию, а 7 женщин после лечения инфекции получали ЗГТ (эстрогены местно) - 4 и эстрогены с гестогенами (климанорм) перорально - 3.

Однако и в первом, и во втором случаях период ремиссии был непродолжительным - от 1 до 4 месяцев. Рецидив заболевания развивался при той же клинической картине, что и первый в ме-

нопаузе кольпит. Это, к нашему удивлению, было отмечено и у женщин, получающих постоянную ЗГТ климанормом.

Предположив, как и в наших предыдущих исследованиях [5] и в работах наших сотрудников [3], наличие синдрома «пустого места» после санации влагалища дезинфектантами при отсутствии зубиотической микрофлоры (погибает вся микрофлора, в т.ч. и содержащиеся в небольшом количестве лактобациллы), гингальный тракт лишается основного защитного барьера на пути инфекции - лактофлоры, способствующей расщеплению гликогена до молочной кислоты.

Поэтому усовершенствованный метод лечения и профилактики рецидивов сенильных кольпитов включал использование противомикробных средств, не обладающих, по нашим данным, бактерицидным действием на молочнокислые палочки.

Женщины получали препарат гиналгин (производства «Польфа»). Введение внутривагинальных таблеток производилось без предварительной санации дезинфицирующими средствами в течение 10 дней. Лекарство совместного действия двух компонентов - хлорхинальдина и метронидазола. Хлорхинальдин проявляет противобактериальное, противогрибковое и кератопластическое действие. Восстановле-

ние микробиоценоза родовых путей основано на избирательном действии препарата на грамположительные и грамотрицательные бактерии при сохранении, по нашим данным, лактобацилл.

После проведенного лечения отмечалось субъективное улучшение состояния больных: уменьшение сухости, зуда во влагалище, дисурических явлений. Повторные исследования, проведенные через месяц от начала лечения, установили снижение рН до 5.0, увеличение числа лактобацилл, нормализацию микробиоценоза влагалища. Микроскопия влагалищного содержимого соответствовала показателям у здоровых женщин. Тем не менее у 4 (16%) женщин проведенная терапия оказалась недостаточной, признаки воспаления возобновились. Эту группу составили женщины после овариэктомии [9], которым была назначена постоянная ЗГТ и повторный курс лечения с использованием гиналгина и обязательным восстановлением вагинальной лактофлоры дотацией лактобацилл (флорадофилус, К₃Ш₂₄, ацилакт).

Катамнестическое исследование спустя 3 - 6 месяцев после восстановления микрофлоры генитального тракта и продолжения ЗГТ подтвердили отсутствие рецидивов сенильных кольпитов, практически нормальные показатели цитограмм и микрофлоры влагалищного содержимого.

Таким образом, лечение сенильного кольпита, основанное на сочетанном использовании ЗГТ местно и/или перорально и средств, нормализующих микробиоценоз влагалища, следует считать надежным и перспективным методом не только терапии, но и профилактики рецидивов указанного заболевания.

ОБСУЖДЕНИЕ

Большинство имеющихся в настоящее время исследований, посвященных урогенитальным расстройствам, много внимания уделяют развитию вторичной, час-

то рецидивирующей влагалищной и урогенитальной инфекции [1], так как основной причиной развития рецидивирующих влагалищных инфекций является исчезновение лактобацилл, повышение рН и развитие на этом фоне, вторично грамотрицательных микроорганизмов [2, 3]. Кроме известных факторов, участвующих в экологическом равновесии влагалищного содержимого, имеются еще и иные, связанные с состоянием местного звена иммунитета и гипоестрогенией [4].

В настоящее время известно, что самым эффективным методом лечения урогенитальных расстройств является применение заместительной гормонотерапии [1,4].

Терапия эстрогенами является наиболее эффективной после проведения комплексной противовоспалительной терапии и восстановления нормального биоценоза влагалища.

Литература.

1. Кира Е.Ф.//Бактериальный вагиноз. Клиника, диагностика, лечение: Дисс... д-ра. мед.наук. С.-Петербург 1995; с.44
2. Крымская М.Л.//Климактерический период. М.1989.С.267
3. Серебрянник Е.Л.//Профилактика и лечение кольпитов и бактериальных вагинозов у беременных в жарком климате: Дисс... к.н.м. С.-Петербург 1997;
4. Сметник В.П., Балан В.Е., Муравьева В.В.//Особенности урогенитальных расстройств у женщин в климактерии//Сбор. Трудов «Проблемы пери- и постменопаузы» М. 75-77
5. Краснопольский В.И., Радзинский В.Е., Буянова С.Н. с соавт.// В кн: Патология влагалища и шейки матки. М.1997. с. 266
6. Ulmsten U. On urogenital ageing. Maturitas 1995 vol;21;P.163-169

ИММУННЫЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ АДАПТАЦИИ ЖЕНСКОГО ОРГАНИЗМА К ХИРУРГИЧЕСКОМУ СТРЕССУ

Выявлены иммунные и биохимические механизмы адаптации у гинекологических больных с неосложненным (саногенетическим) течением послеоперационного периода (n=334) и у больных с послеоперационными гнойно-воспалительными осложнениями (n=133). Для больных с неосложненным течением послеоперационного периода характерны временная стрессорная Т- и В-иммунодепрессия, быстрая активация белков острой фазы воспаления, что приводит к активной санации зоны хирургического вмешательства. Осложненное течение послеоперационного периода характеризуется затяжной Т- и В-иммунодепрессией, повышением уровня молекул средней массы и малонового диальдегида, медленной активацией белков острой фазы воспаления, что приводит к замедленной санации зоны хирургического вмешательства и является одним из "внутренних" условий для реализации гнойно-воспалительных осложнений.

Частота гнойно-воспалительных осложнений у больных в послеоперационном периоде не только остается достаточно высокой, но и растет, составляя от 7 до 29.8% [4, 2,14], а при некоторых видах оперативных вмешательств достигает 40% [12,13].

Одной из важных причин значительного числа послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений (ПГВО) является обстоятельство, что современные технические возможности хирурга заслоняют собой вопросы влияния на женский организм хирургической агрессии, как мощного комплексного стрессогенного раздражителя. Это диктует необходимость изучения иммунных и биохимических адаптационных реакций у больных, поскольку именно эти звенья гомеостаза одними из первых реагируют в ответ на любую хирургическую агрессию и являются ведущими в прогнозировании осложнений и определении лечебной тактики [9,6, 5].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнительный комплексный анализ клинических, иммунологических и биохимических показателей проведен у 467 женщин, находившихся на стационарном лечении в клинике акушерства и гинекологии Военно-медицинской академии с 1988 по 1997 годы.

Все пациентки оперированы в плановом порядке. Вид анестезии, инфузионно-трансфузионные программы обеспечения операций и ведение раннего послеоперационного периода, включая обезболивание, были унифицированы.

В 1-ю группу вошли 334 женщины с неосложненным (саногенетическим) течением послеоперационного периода. 2-я группа включала 133 пациентки с различными

послеоперационными гнойно-воспалительными осложнениями. По структуре эти осложнения представлены так: 68 женщин с параметритами малого таза; 23 – с абсцессами купола влагалища; 45 пациенток с целлюлитами подкожножировой клетчатки.

Для изучения иммунного статуса больных определяли: количество Т-лимфоцитов (Е-РОК); количество теофиллинчувствительных (Етс-РОК) и теофиллинрезистентных (Етр-РОК) Т-лимфоцитов; количество В-лимфоцитов (М-РОК); количество розеткообразующих нейтрофилов (Ен-РОК), фагоцитарной активности нейтрофилов с пекарскими дрожжами [7].

Реакцию торможения миграции лейкоцитов (РТМЛ) проводили с митогенами: фитогемагглютинином (ФГА) и конканавалином А (КонА) («Serga», ФРГ).

Определение интерлейкинов 1 и 2 проводили в Государственном НИИ особо чистых препаратов по методике А.С.Симбирцева (1993).

Концентрацию иммуноглобулинов классов А, М, G и белков острой фазы воспаления (ОФВ)- α 1-антитрипсина, преальбумина, трансферрина, церулоплазмينا, α 2-макроглобулина, α 1-орозомукоида и C_3 -фракции комплемента в сыворотке крови определяли методом простой радиальной иммунодиффузии по Mancini G. et al. (1965).

Состояние неспецифической резистентности оценивали по содержанию циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) по методу Ю.А. Гриневича и А.Н. Алфровой (1981).

Биохимические исследования выполнялись на автоматическом анализаторе фирмы «Technikon» (США). Определяли общий белок,

глюкозу, общий билирубин, прямой билирубин, натрий, калий, креатинин, аспартатаминотрансферазу (АСТ), аланинаминотрансферазу (АЛТ), щелочную фосфатазу.

Исследования коагулологических показателей крови включали с определением времени рекальцификации плазмы, фибринолитической активности, толерантности плазмы к гепарину, протромбинового индекса и уровня фибриногена.

Для оценки природной адаптоспособности определяли N-ацетилтрансферазную активность сыворотки крови по методу Л.Н. Буловской (1982).

Активность перекисного окисления липидов (ПОЛ) оценивали по уровню малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови, определяемому тиобарбитуровым методом [11].

Уровень эндогенной интоксикации макроорганизма исследовали по «молекулам средней массы» (МСМ), применяя методику И.Н. Габриэлян с соавт. (1983) и др.

Все показатели определяли до операции и в динамике послеоперационного периода.

Статистический анализ полученных результатов проводился на персональной ЭВМ IBM PC/AT с использованием пакета прикладных программ VMDP (Biomedical Computer Programs, 1990). Сравнение исследуемых показателей в группах больных осуществлялось по программам расчета t-критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Иммунологические исследования, выполненные накануне операции, выявили незначительный дисбаланс иммунокомпетентных клеток и нарушения их функциональной активности. По отношению к колебаниям физиологических пределов здоровых женщин дисбаланс проявлялся низкими абсолютными значениями Т-лимфоцитов, Т-хелперов и Т-супрессоров. Также было установлено угнетение лимфокинпродуцирующей способности Т-лимфоцитов, о чем свидетельствовало увеличение реакции торможения миграции лимфоцитов (РТМЛ) с ФГА и с

Кон-А.

В системе гуморального иммунитета уменьшение абсолютного количества В-лимфоцитов по сравнению с показателями у здоровых женщин сопровождалось более высокими показателями сывороточных иммуноглобулинов А и G.

Исследование интерлейкинов (ИЛ) 1 и 2 показало, что у больных до операции они содержались в неопределяемых концентрациях.

После операции у больных развивалась временная стрессорная Т- и В-иммунодепрессия, сопровождающаяся умеренной супрессией, приводящей, как известно, к частичному подавлению активности иммунного ответа, происходило увеличение образования ИЛ-2, ЦИК и снижение уровня иммуноглобулина G.

К 12-м суткам послеоперационного периода большая часть исследуемых показателей приблизилась к исходным значениям до операции. Исключение составили низкие значения нейтрофилов (ниже в 2 раза) и иммуноглобулина G и дальнейший рост значений ЦИК, не выходящий за пределы физиологических колебаний.

Полученные иммунологические результаты свидетельствуют о том, что для гинекологических больных с неосложненным (саногенетическим) течением послеоперационного периода характерно преходящее вторичное иммунодефицитное состояние. Это состояние следует рассматривать как комплекс взаимосвязанных не только иммунологических, но и биохимических процессов. Так, определение характера, фенотипически детерминированного показателя природной адаптоспособности N-ацетилтрансферазы до и после операции выявило преобладание больных с быстрым типом ацетилирования (73.8%), свидетельствующего, согласно исследованиям Л.Н. Буловской (1982), о высокой устойчивости к стрессорным воздействиям.

Сравнение общепринятых биохимических показателей до и после операции выявило изменения значений только на 1-е сутки после хирургического стресса. Они проявлялись достоверным повышением уровня щелочной фосфатазы, снижением калия, натрия и общего белка, что, по-видимому, связано не только с объемом и длительностью хирургического вмешательства, но и с токсическим

влиянием эндотрахеального наркоза на печень.

Анализ коагулологических показателей крови до и после операции выявил их разнонаправленные изменения (в пределах физиологических колебаний у здоровых женщин) за исключением фибриногена. Значения последнего - 4.9 ± 0.3 г/л на 5-е сутки послеоперационного периода были достоверно выше исходного уровня до операции, что согласуется с данными литературы [8].

Оценка МСМ до и после операции показала достоверное повышение уровня МСМ на 1-е сутки послеоперационного периода (на 176% по отношению к исходному уровню). На 3-и сутки после операции уровень МСМ снизился и превышал исходные значения только на 80%, а на 5-е сутки после операции уровень МСМ был даже на 17% ниже исходных значений (до операции), что свидетельствует о прекращении эндогенной интоксикации и процессов катаболизма белков.

Результаты исследований показали, что у больных с неосложненным течением послеоперационного периода содержание МДА в сыворотке крови достоверно увеличивалось в 1.2 раза по отношению к исходным значениям на 1-е сутки после операции и в 1.3 раза - на 3-и сутки. На 5-е сутки после операции наблюдалось снижение МДА до 4.7 мкм/л, что лишь в 1.1 раза превышало показатели МДА до операции. Следует отметить, что повышение уровня МДА у этих пациенток не превышало физиологических колебаний уровня МДА в сыворотке крови здоровых женщин. Этот факт свидетельствует, что процессы ПОЛ на клеточном уровне происходили в рамках оптимума гомеостаза.

На 1-е сутки после операции у больных с неосложненным течением послеоперационного периода отмечен наиболее выраженный рост ($p < 0.01$) по сравнению с исходным уровнем содержания $\alpha 2$ -макроглобулина (на 36.8%) и $\alpha 1$ -орозомукоида (на 30%). Вместе с тем уровень преальбумина достоверно уменьшился в 2 раза ($p < 0.01$).

Наиболее значительные достоверные изменения уровней белков ОФВ у пациенток 1-й группы, по сравнению с исходными значениями, были выявлены на 3-и сутки после операции. Они проявлялись



в увеличении содержания преальбумина и $\alpha 1$ -антитрипсина (в 2,4 раза), $\alpha 1$ -орозомукоида и трансферрина (в 2 раза), $\alpha 2$ -макроглобулина (в 1.8 раза) и церулоплазмина (в 1.5 раза).

Известно, что элиминация аутоантигенного субстрата, образующегося в результате хирургического вмешательства, происходит иммунным путем (аутосанация как саногенетический фактор). Это указывает на исключительную важность иммунных и биохимических аспектов саногенетических адаптационных реакций. При этом к первичным пусковым факторам, на наш взгляд, следует отнести первично- и необратимо поврежденные ткани, подвергающиеся аутолизу в результате дегенерации и набухания, выделяющие гистотоксические вещества, которые, в свою очередь, обладают патогенными свойствами различной выраженности. К ним также относятся продукты распада крови, излившейся во время операции и являющейся прекрасной питательной средой для инфекции, микроорганизмы, попавшие в рану как экзо-, так и эндогенным путем. Перечисленные повреждающие факторы являются по природе чуждыми внутренней среде организма, т. е. обладают антигенными свойствами. Они реализуются в зоне повреждения в виде реакций местного кровообращения (спазм, стаз крови и тромбоз поврежденных сосудов). Затем формируется зона локального отека операции, обеспечивающая беспрепятственную инфильтрацию (отграничение) зоны повреждения имму-

нокомпетентными клетками (макрофаги, лимфоциты) и доставку иммуноглобулинов как естественных антител непосредственно к месту локализации образующихся аутоантигенов. Далее следует генерация нейроэндокринного стимула системной адаптивной реакции, в частности системного иммунного и биохимического ответа, направленного на удаление аутоантигенного материала из организма.

Результаты исследования позволяют утверждать, что для больных с неосложненным течением послеоперационного периода характерна активная санация зоны хирургического вмешательства. Она протекает на фоне умеренно выраженной Т- и В- иммунодепрессии, с высоким уровнем ЦИК, как известно, состоящих из антигена, иммуноглобулинов и СЗ-комплемента, при высоком уровне ИЛ-2, активной реакции белков ОФВ при быстром снижении МСМ и МДА.

Выявленные общие закономерности механизмов адаптации у больных с неосложненным (саногенетическим) течением послеоперационного периода представлены на схеме 1.

В отличие от больных с неосложненным течением послеоперационного периода, у больных с ПГВО до операции имелся более выраженный дисбаланс Т- и В- иммунокомпетентных клеток. При анализе иммунограмм после операции, у пациенток с ПГВО выявлен затяжной Т- и В-иммунодефицит, Т-супрессия, низкие значения уровня ИЛ-2, количества нейтрофилов и их функциональ-

ной активности, замедление прироста ЦИК и повышение уровня иммуноглобулинов А и G по отношению к аналогичным показателям у женщин без ПГВО.

Общепринятые биохимические показатели у женщин с ПГВО проявлялись длительным катаболизмом белков, высокими значениями щелочной фосфатазы и фибриногена.

Определение природной адаптоспособности с использованием фенотипического маркера N-ацетилтрансферазы у больных с ПГВО выявило, что в 54.3% случаев больные относились к ацетиляторам медленного типа, менее устойчивым к стрессовым воздействиям и возбудителям инфекционных заболеваний.

Высокие показатели МСМ у больных с ПГВО сохранялись до 12 суток послеоперационного периода.

Содержание в сыворотке крови малонового диальдегида (МДА) у этих больных также прогрессивно увеличивалось после операции. К 5-м суткам уровень МДА был почти в 2 раза выше исходного и достоверно выше аналогичного показателя у больных с неосложненным течением послеоперационного периода.

В отличие от МДА уровень белков ОФВ у женщин с ПГВО на 5-е сутки после операции, по отношению к исходным значениям, существенно не менялся.

Таким образом, у больных с ПГВО длительно сохранялось Т- и В-иммунодефицитное состояние с проявлениями синдрома эндо-



токсикоза, отсутствием реакции белков ОФВ и роста ЦИК, избыточной активностью ПОЛ, снижением общего белка, ростом фибриногена, щелочной фосфатазы, что в конечном итоге привело к замедленной санации зоны хирургического вмешательства и, по-видимому, является одним из "внутренних" условий для активизации эндогенной микрофлоры и развития ПГВО.

Полученные данные позволяют представить механизм адаптации у этих больных (схема 2).

ВЫВОДЫ:

1. Иммунные и биохимические механизмы адаптации у больных с неосложненным (саногенетическим) течением послеоперационного периода характеризуются временной стрессорной Т- и В-иммунодепрессией, умеренной супрессией, увеличением образования ИЛ-2 и ЦИК, снижением уровня иммуноглобулина G, быстрой активацией белков ОФВ, МСМ, незначительным повышением МДА, умеренным катаболизмом общего белка и повышением уровня щелочной фосфатазы, что приводит к активной санации зоны хирургического вмешательства.

2. Иммунные и биохимические механизмы адаптации у женщин с осложненным течением послеоперационного периода характеризуются затяжной Т- и В-иммунодепрессией, супрессией, низким уровнем ИЛ-2, замедленным приростом ЦИК, повышением уровня иммуноглобулинов А и G, медленной активацией белков ОФВ, длительной высокой активацией

МСМ и МДА, длительным повышением уровня щелочной фосфатазы и катаболизмом белков. Это приводит к замедленной санации зоны хирургического вмешательства, создавая условия для развития гнойно-воспалительных осложнений.

Литература.

1. Буловская Л.Н. Метод определения N-ацетилтрансферазной активности как дополнительный лабораторный тест, отражающий прогрессирование опухолевого процесса // Лабораторная диагностика в клинической практике. - М.- Л.- 1982.- С. 128-132.
2. Воропаева С.Д., Данилов А.Ю., Муравьева В.В. Микробиологические критерии риска развития гнойно-воспалительных заболеваний после гистерэктомии // Клиническая лабораторная диагностика. - 1992.- № 9-10.- С. 62-63.
3. Гриневич Ю.А., Алфёров Л.Н. Определение иммунных комплексов в крови онкологических больных // Лаб. дело.- 1981.- № 8.- С. 493 - 496.
4. Евсеев А.А. Сравнительная оценка различных методов профилактики инфекционных осложнений при плановых гинекологических операциях // Акуш. и гинекол.- 1989.- № 4.- С. 33 - 36.
5. Ерюхин И.А., Шляпников С.А. Экстремальное состояние организма.- СПб.: "Эскулап".- 1997.- 280 с.
6. Новиков В.С., Смирнов В.С. Иммунофизиология экстремальных состояний.- СПб: Наука.- 1995.- 172 с.
7. Понякина И.Д., Лебедев К.А., Стефани К.В. и др. Ускоренный метод постановки реакции

розеткообразования // Лаб. дело. - 1983. - №9.- С.48-50.

8. Савченко В.Ф., Макацария А.Д., Мищенко А.Л. и др. Оценка показателей системы гемостаза при гепаринопрофилактике послеоперационных тромботических осложнений у гинекологических больных.- Акуш. и гинекол. - 1986.- № 9.- С. 34-36.

9. Саркисов Д.С. Общие закономерности компенсаторно-приспособительных реакций и их структурного обеспечения; Материальные основы надежности биологических систем // Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций: Руководство.- М.: Медицина.- 1987.- С.36-57

10. Симбирцев А.С. Биология интерлейкина-1 человека в норме и патологии.- Автореф. дисс. доктора мед. наук.- СПб.- 1993.- 58 с.

11. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // Современные методы в биохимии.- М.: Медицина, 1977.- С. 66-68.

12. Цвелев Ю.В., Кира Е.Ф., Кочеровец В.И. Инфекционные осложнения в оперативной гинекологии: проблемы и перспективы. Состояние и актуальные проблемы оперативной гинекологии. Санкт - Петербург, 1992, 88 с.

13. Цвелев Ю.В., Кочеровец В.И., Кира Е.Ф., Баскаков В.П. Анаэробная инфекция в акушерско-гинекологической практике.- 1995, СПб. - 314 с.

14. Dargent D., Mellier G., Audra Ph. Cours intensif de chirurgie vaginale. Lyon. 1992.- 70 p.

**В. В. АБРАМЧЕНКО,
Л. А. ЩЕРБИНА,
С. В. НИКИТИН, А. В. НИКИТИН,
Т.У. КУЗЬМИНЫХ.**

НИИ акушерства и гинекологии
им. Д.О. Отта Российской академии
медицинских наук,
Санкт-Петербург

РОЛЬ ОКСИДА АЗОТА И ЕГО ДОНАТОРОВ В РЕГУЛЯЦИИ СОКРАТИТЕЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ МАТКИ

В настоящей работе широко обсуждаются вопросы регуляции сократительной деятельности матки оксидом азота. Систематизированы современные данные о состоянии и функциях нитроксидазной системы у человека. Представлены собственные результаты лечения угрозы прерывания беременности нитроглицерином трансдермальной терапевтической системой Deronit 5 (Schwarz Pharma, Германия). Для регуляции сократительной деятельности матки у беременных с патологическим прелиминарным периодом авторы успешно применяли сублингвальную аппликацию аэрозоля нитролингвал (G. Pohl- Boskamp GmbH & Co, Германия), с пролонгированием эффекта от нитратов системой Deronit 5. По данным КТГ, уже в течение первых 5 минут после аппликации аэрозоля маточные сокращения приобрели более редкий характер, отчетливо снизилась их продолжительность и интенсивность. Влияя на пост- и преднагрузку, снижая сосудистую резистентность в системе спиральных артерий, периферические вазодилататоры приводят к увеличению интенсивности плацентарного кровообращения. Это важно отметить в плане ante- и интранатальной охраны плода и новорожденного. Показаны преимущества донаторов оксида азота в акушерстве.

Открытие роли оксида азота, как одного из посредников в механизме гладкомышечной релаксации, в том числе и миометрия, приравнивается к эвристическому.

В 1985-1991 годы Stuehr D. и Marletta M. впервые продемонстрировали синтез оксида азота активированными макрофагами крысы [27,38,39]. Одновременно Hibbs J. сообщил, что субстратом для синтеза оксида азота в культуре мышечных макрофагов является L-аргинин [14,15-17].

*В 1980 году Furchgott R. и Zawadzki J. показали, что сосудистая релаксация, обусловленная ацетилхолином, зависела от наличия эндотелия, и доказали, что этот эффект был опосредован гуморальным лабильным фактором, позднее получившим название эндотелий-зависимого релаксирующего фактора (ЭДРФ) [9]. Эндотелий-зависимая релаксация происходила в ответ на различные стимулы, такие как ацетилхолин, тромбин, субстанция P, кальций ионофор A 23187, брадикинин. Гипоксия, увеличение кровотока, электрическая стимуляция также вызывали эндотелий-зависимую релаксацию сосудистой ткани *in vitro*. В то время как, например, нитрогазодилататоры, предсердный натрийуретический фактор, ингибирующий функцию *musculus retractor penis* быка, β -адренергические агонисты и простаглицлин индуцировали сосудистую релаксацию по эндотелий-независимому механизму [5,9,11].*

О гуморальной природе ЭДРФ впервые заговорили после ряда ис-

следований с использованием различных фармакологических препаратов, в которых биологически активная субстанция передавалась от препарата донора к препарату реципиента. Одна из моделей представляла собой «сандвич», приготовленный из двух аортальных полосок кроликов, первая из которых, с интактным эндотелием, была донором и соединялась с другой полоской, лишенной эндотелия, таким образом, что их внутренние поверхности соприкасались [10,18,19]. В другой - использовалась перфузия просвета интактной кроличьей аорты, а вытекающая оттуда жидкость применялась для суперинфузии васкулярного препарата, лишенного эндотелия [11]. Стимуляция донорской аорты ацетилхолином вызывала релаксацию тканей реципиентов. И, наконец, последняя модель представляла собой сосудистые эндотелиальные клетки, культивируемые на модифицированных хроматографических колонках, которые омывались, а перфузионная жидкость впоследствии использовалась для суперинфузии коронарных артерий, лишенных эндотелия [6,13,28].

Экспериментируя на этих моделях, было установлено, что ЭДРФ является короткоживущей субстанцией с периодом полураспада в оксигенированной физиологической среде около 5 секунд. Активируя цитозольную гуанилатциклазу, связываясь с ее гемовой группой, эндотелий-зависимый, релаксирующий фактор значительно повышает количество внутриклеточной циклической ГМФ, чем и опосредуются его

Изоформы оксида азота

Тип изоформы	Кофакторы	Регулируются	Представлены	
I	a (цитозольный)	НАДФ-Н биоптерин	Ca 2+/кальмодулин	Мозг, мозжечок
	b (цитозольный)	НАДФ-Н	Ca 2+/кальмодулин	Клетки эндотелия
	c (цитозольный)	НАДФ-Н биоптерин	Ca 2+/кальмодулин	Макрофаги и другие клетки
II (цитозольный)	НАДФ-Н биоптерин	Эндотоксины/цитокины	Макрофаги и другие клетки	
III (мембранный)	Ca 2+/кальмодулин	Ca 2+/кальмодулин	Клетки эндотелия	
IV (мембранный)	НАДФ-Н	Эндотоксины/цитокины	Макрофаги и другие клетки	

эффекты, ингибируемые гемоглобином, метиленовым синим, гидрорхиноном и дитиотрентолом [12,20]. Было также выявлено, что добавление супероксид-аниона приводит к нестабильности эффектов ЭДРФ, а супероксид-десмутаза, наоборот, ведет к пролонгированию ЭДРФ-действия. Кроме того, большое количество соединений, описанных как ингибиторы ЭДРФ, действовали подобно супероксид-аниону в результате их высоко окислительных свойств.

Эти первые и успешные шаги в изучении оксида азота послужили толчком для эскалации интереса к проблеме, осознания важности общебиологического значения оксида азота и, наконец, названию оксида азота в 1992 году «молекулой года». В более ранних исследованиях было показано, что ЭДРФ может быть продуктом липооксигеназного пути арахидоновой кислоты [2]. В 1986 году Furchgott R. после почти 10-летней работы над изучением ЭДРФ высказал свою точку зрения, согласно которой ЭДРФ является эндогенно синтезируемым оксидом азота.

Детальное сравнение биологической активности ЭДРФ и оксида азота на сосудистые полоски показало, что два эти соединения были неразличимы. И ЭДРФ и NO вызывали релаксацию васкулярных полосок. Степень уменьшения их активности при прохождении через полипропиленовые тубы была одинаковой, что указывало на идентичную химическую стабильность. Действие ЭДРФ и NO на гладкомышечные элементы васкуляр-

ных полосок потенцировалось супероксиддесмутазой и цитохромом C, и ингибировалось Fe 2+ и некоторыми соединениями с ярко выраженными окисляющими свойствами; мощность же окисляющих агентов, препятствующих ЭДРФ- и NO-вызванной сосудистой релаксации, в одинаковой степени уменьшалась супероксиддесмутазой.

Использование метода химической оценки, основанного на диазотировании сульфоновой кислоты оксидом азота с последующим спариванием с N-(1-нафтил)-этилен диамином, наглядно проиллюстрировало, что исследуемое NO-лабильное соединение выделялось из перфузируемой легочной артерии быка, а омывание сегментов ее или легочной вены A 23187 приводило к релаксации гладкомышечных препаратов, сравнимой с действием NO, повышало концентрацию ц-ГМФ [24,29]. Подобные результаты были получены при перфузии полосок из аорты кролика ацетилхолином, A 23187 и субстанцией P [29,43].

Позднее спектрофотометрические методы продемонстрировали по реакции между NO и гемоглобином освобождение оксида азота из культуры эндотелиальных клеток сосудов.

Оксид азота—продукт пяти-электронного окисления нитратгуанидина в молекуле аргинина является набором энзимов. К настоящему времени выделено несколько изоформ оксида азота, продуцирование каждого из которых контролируется своим геном. Различен не только их синтез, но и физиологические эффекты. Гладкомышечное расслабление

было одним из первых физиологических эффектов, четко связанных с синтезом ц-ГМФ. С тех пор диапазон предполагаемых функций оксида азота значительно расширился (таблица). Все формы оксида азота синтезируются при участии NO-синтетазной системы (NOS). Существуют две формы NOS, отличающиеся по структуре и способу регуляции. Конститутивная NO-ферментная система (с-NOS) постоянно присутствует в клетке и регулируется изменением концентрации Ca 2+ в ответ на стимуляцию гормонами и нейростимуляторами. Конститутивная NOS синтезирует небольшие количества NO в процессе переноса электронов от НАДФ-Н через флавиновые группы к гем-содержащим метаболитам. Эта активность непродолжительна. NO, синтезирующийся таким образом, служит сигнальной молекулой, опосредуя разнообразные физиологические процессы, включая базальную вазодилатацию и передачу нервного импульса. Другой цитозольный Ca 2+, - независимый механизм синтеза NO, запускается лишь при стимуляции клетки определенными стимулами: цитокинами, микробными агентами или продуктами их жизнедеятельности - и поэтому обозначается как индуцируемый NO-синтез (i-NOS) [21,23,29]. Индуцированная i-NOS экспрессия ведет к устойчивой продукции NO. I-NOS форма после запуска функционирует в течение всего периода жизни ферментов, входящих в ее состав. Способ ее регуляции окончательно не выяснен. Предполагается, что фактор транскрипции NF-kB, конт-

ролирующий индукцию экспрессии различных генов при воспалительных процессах, иммунном ответе и при стрессах, принимает участие и в инициации синтеза *i*-NOS [29,36]. Это предположение основано на следующих фактах. Установлено, что антиоксиданты ингибируют как активацию NF- κ B, так и образование *i*-NOS. С другой стороны, активные промежуточные формы кислорода, образующиеся в процессе различных реакций переноса электрона, активируют NF- κ B, как впрочем приводят к инициации синтеза NO в клетках [32,33,34].

Palmer R.M.J. и Moncada S. в своих работах показали, что предшественником оксида азота является L-аргинин. Это подтверждалось значительным снижением, вызванным брадикинином и A 23187, освобождения васкулярными клетками ЭДРФ, культивируемыми в отсутствие L-аргинина в течение 24 часов до эксперимента, и возрастанием концентрации релаксирующего фактора при инфузии L-аргинина [28,29,43]. Эксперименты с использованием масспектрометрии (Palmer R.M.J., 1988; Schmidt M. et al., 1988) продемонстрировали, что L-аргинин формирует NO из терминальных гуанидино нитроген атомов L-аргинина после стимуляции клеток брадикинином. Так как значительные количества аналогов L-аргинина (N-монометил-L-аргинин, L-NMMA) не являются субстратами и, более того, ингибируют образование NO 2-, NO 3- и цитруллин из L-аргинина в макрофагах, авторы делают вывод о специфичности процесса превращения L-аргинина в NO [16,17]. В эндотелиальных гомогенатах формирование цитруллина из L-аргинина сопровождается повышением уровня α -ГМФ, концентрационно зависимо от присутствия НАДФ и подавляется L-NNMA (но не D-NNMA), что со всей очевидностью свидетельствует о сопродукции NO и цитруллина одной и той же ферментной цепью. В пользу этого говорит и подавление синтеза цитруллина со снижением со-

держания α -ГМФ Ca 2+-хелатами, кальмодулинсвязывающими пептидами и антагонистами кальмодулина [5,29,43].

Эффекты NO опосредуются активацией растворимой гуанилатциклазы с последующей продукцией α -ГМФ. Недавно Yallampalli S. и др. сообщили о существовании L-аргинин-NO- α -ГМФ-системы в матке крысы и показали, что эта система ингибирует маточную активность в течение беременности, но не в период родов и ближайший послеродовой период [49]. Авторы связали это с влиянием половых гормонов на продукцию оксида азота и α -ГМФ. NO образуется в матке, при этом и субстраты, и доноры NO вызывают релаксацию в миометрии. Более того, ингибиторы синтеза оксида азота или гуанилатциклазы блокируют эффекты L-аргинина. Однако релаксирующие эффекты системы L-аргинин-NO- α -ГМФ достоверно подавляются в период спонтанных родов. Это убедительно свидетельствует, что L-аргинин-NO- α -ГМФ-вызванная релаксация может быть необходимой для сохранения матки в расслабленном состоянии в период беременности, а изменения в функции этой системы могут приводить к подавлению родовой деятельности. В течение беременности, на фоне повышенного уровня прогестерона, миометрий относительно спокоен, но в период родов, когда снижается уровень прогестерона, а содержание эстрогенов возрастает, отмечается резкое увеличение активности миометрии. Видимо, изменения в NO- α -ГМФ-релаксирующей системе в течение беременности и в родах опосредованы изменением в уровнях половых гормонов. Очевидно, что половые стероиды оказывают регуляторное влияние на синтез NO и α -ГМФ, тем самым модулируя сократимость матки. Изменения гормонального фона в родах могут ингибировать синтез NO и α -ГМФ и увеличивать моторную активность, способствуя инициации родов, и наоборот.

Интересны последние работы

Toda N., Kimura T. и их сотрудников по изучению расслабления артерий человеческой матки, обусловленного стимуляцией нитроксидергического нерва [41,42]. В артериях человеческой матки, подвергшихся воздействию высоких концентраций празозина, никотин вызывал релаксацию, на которую не влияли атропин, тимолол и индометацин в концентрациях, достаточных для того, чтобы подавить сосудистые эффекты ацетилхолина (Tand S., Vanhoutte P. M., 1987), норэпинефрона или изопротеренола, ангиотензина 2 (Miyazaki M., Yamamoto M. and Toda N., 1985). Это доказывает, что мускариновые, β -адренорецепторные и связанные с освобождением простагландинов механизмы не участвуют в данном эффекте. Релаксация, обусловленная трансмуральной электростимуляцией базиллярных артерий быка, потенцируется атропином и пресинаптической ингибцией вазодилаторных механизмов посредством нейрогенного ацетилхолина (Toda N. and Arajiki K., 1990). Однако такие механизмы не могут быть достаточно оперативны. С другой стороны, вазодилаторный эффект устранялся оксигемоглобином и N-нитро-L-аргинином (ингибитором NO синтеза) (Moore P. K. et al., 1990; Toda N., Minami Y. and Kamura T. O., 1990). Ингибирующий эффект N-нитро-L-аргинина устранялся L-аргинином. Эти данные свидетельствуют, что никотининдуцированная релаксация опосредуется NO, который освобождается из вазодилаторных нервов, как было обнаружено в экспериментах на собаках, обезьянах и сосудах людей. На основании исследования *in vivo* с измерением системного кровяного давления и диаметра базиллярных артерий было выявлено, что нитроксидергическая вазодилаторная система в маточных артериях играет важную роль в маточной циркуляции в связи с изменениями функции миометрии. Мы полагаем правомочным предположить, что действие прогестерона опосредовано через синтез NO

в матке, что подтверждается возрастанием релаксирующего эффекта L-аргинина в матке в ходе беременности и снижением в родах. Один прогестерон, по-видимому, не способен повышать синтез оксида азота и ц-ГМФ, а для реализации его функции необходим предшествующий прием эстрогенов, что должно быть связано с эстрогенной стимуляцией рецепторов к прогестерону. Вероятно, увеличение уровня эстрогенов или эстроген-прогестеронового соотношения является причиной подавления синтеза NO и ц-ГМФ и ведет к устранению ингибирующего влияния NO и ц-ГМФ на сократимость матки и инициирует родовую деятельность. Это может быть одним из важнейших механизмов, посредством которого половые гормоны воздействуют на родовую деятельность.

Известно, что связанная с беременностью активация синтеза оксида азота может быть также опосредована цитокинами [27, 38, 40, 46]. Кроме того, NO-продукция в матке, вероятно, контролируется нервными импульсами, стимулируется гипоксией и увеличением кровотока (Stuehr D., 1991; Marletta M., 1988; Sidney M., Morris Jr. and Timothy R., 1994).

Если представленная точка зрения верна, то становится реальной возможность фармакологического воздействия на дистальный отдел системы регуляции сократительной деятельности матки посредством назначения донаторов оксида азота.

Нитровазодилататоры широко используются в клинике уже в течение 100 лет, но до сих пор о механизме действия этого класса соединений известно немного [1, 31]. Предполагалось, что их активность связана с превращением в кровеносном русле в нитриты. Однако в 1940 году Krantz J. с соавторами продемонстрировал, что даже в результате немедленного и полного метаболизма нитроглицерина в NO²⁻, количества последнего недостаточно для объяснения наблюдаемого эффекта. Спустя четверть века две

группы авторов [22, 33], независимо друг от друга показали, что органические нитраты индуцируют дозозависимое увеличение ц-ГМФ в гладкомышечных клетках. В дальнейшем биохимическими экспериментами было подтверждено, что все нитровазодилататоры и оксид азота активируют растворимую гуанилатциклазу, повышая таким образом количество ц-ГМФ и приводя к дефосфорилированию белков, связанных с гладкомышечным расслаблением [22, 34]. Способ же стимуляции гуанилатциклазы остается объектом многочисленных дискуссий. Некоторые исследователи считают, что непосредственными активаторами растворимой гуанилатциклазы являются свободные радикалы, включая NO²⁻ [22]. Альтернативная гипотеза неуверенно подтверждает взаимодействие NO²⁻ с тиоловыми группами с формированием S-нитрозотиолов [7].

Изучение NO-зависимой вазодилаторной системы дало возможность увидеть, что устранение ее влияния приводит к увеличению чувствительности к препаратам рассматриваемой фармакологической группы и оксиду азота. Это было продемонстрировано *in vitro* после удаления эндотелия или блокады NO-синтеза специфическими/неспецифическими ингибиторами [5, 26, 37, 47]. Повышение чувствительности к нитровазодилататорам было замечено и *in vivo* [29, 35]. В этом контексте имеет смысл рассматривать устранение базального NO-тонуса как феномен денервационной суперчувствительности. Интересно, что венозные ткани и венозная циркуляция человека *in vivo* имеют значительно более низкий базальный синтез оксида азота и более чувствительны к нитровазодилататорам по сравнению с артериальными гладкомышечными элементами [44, 45]. Это связано с наличием либо более чувствительной к экзогенному оксиду азота растворимой гуанилатциклазы, либо большим ее количеством в венозных гладкомышеч-

ных клетках. Концепция изменений сосудистой реактивности вследствие нарушений в базальном синтезе NO может также объяснить некоторые аспекты толерантности нитровазодилататоров, наиболее общая форма которой обусловлена потерей чувствительности растворимой гуанилатциклазы к оксиду азота [4, 8]. В самом деле, эта устойчивость, в отличие от суперсенситивности, подобна постсинаптической субчувствительности, развивающейся в ответ на увеличение количества нейротрансммитера.

В 1881 году Barnes F., пожалуй, одним из первых успешно применил ингаляционно амилнитрит в акушерстве с целью снижения маточного тонуса у пациентки с ущемлением плаценты, индуцированным несвоевременным введением для профилактики кровотечения препарата спорыньи [3]. Из нитратов нитроглицерин - единственный, используемый для внутривенного введения. Повышенный интерес к нему в настоящее время объясняется в первую очередь быстротой начала действия и возможностью легкого устранения побочных эффектов. Описано несколько случаев назначения нитроглицерина для шеечно-маточной релаксации - как метода выбора при удалении задержавшейся плаценты и при трудностях извлечения плода, в том числе при операции кесарева сечения, производившейся в условиях субарахноидальной анестезии. Использовалось от 50 до 500 мкг нитроглицерина внутривенно. Маточная релаксация достигалась за 40-90 секунд, и продолжительность ее составила около 1 минуты. При этом значимых изменений гемодинамических показателей у матери не наблюдалось.

Greenspoon J.S., Kovacic A. (1991) широко обсуждали возможность применения нитроглицерина при экстракции плода за тазовый конец.

В 1994 году Lees C., Campbell S. и др. (Departments of Obstetrics

and Gynaecology and Medicine, King's College Hospital School of Medicine and Dentistry) представили результаты своего исследования 13 женщин с угрозой преждевременных родов (23-33 недель беременности), которые получали с целью сохранения беременности трансдермально Deronit 10 (Schwarz Pharma, Molheim, Germany), содержащий 10 мг нитроглицерина. Пластырь накладывался на переднюю стенку живота на 24 часа (31). Если маточная активность сохранялась в течение часа (2 и более сокращений за 10 минут, регистрируемых методом непрямого токографии), то дополнительно использовалась еще одна пластина пластыря. Лечение продолжалось до исчезновения клинических проявлений угрозы прерывания беременности, что обычно составляло 24-48 часов. Лишь в одном случае беременная двойней получала Deronit 7 дней. Пролонгирование было достигнуто в среднем на 34 дня (максимально – до 87 дней).

В 1996 году мы проводили аналогичное исследование, в которое были включены 9 беременных с угрозой прерывания беременности на различных сроках (22-30 недель) (Абрамченко В. В., Щербина Л. А., Никитин С. В., Никитин А. В., 1997). Беременность у 4-х из них сопровождалась поздним токсикозом в сочетании с вегетососудистой дистонией по гипертоническому типу, с максимальным повышением систолического артериального давления до 135-145 мм.рт.ст. У одной - беременность была осложнена миокардитическим кардиосклерозом и недостаточностью кровообращения I ст., у другой - протекала на фоне ревматизма в неактивной фазе с комбинированным митральным пороком в стадии умеренной декомпенсации, вызванной беременностью, с недостаточностью кровообращения IIa ст., что само по себе являлось показанием для назначения нитратов. В качестве донатора оксида азота использовался нитроглицерин трансдермальной терапевтической системы Deronit 5 (Schwarz

Pharma, Германия). Система накладывалась 1 раз в сутки на здоровый, чистый, сухой участок кожи внутренней поверхности бедра. Начальная доза составляла 0.025 г. Повторная аппликация на тот же участок кожи не производилась. В качестве пробы на переносимость применялся нитроглицерин 0.0005 г в половинной дозе под язык. При отсутствии побочных эффектов (в виде тошноты, рвоты, артериальной гипотонии) переходили на назначение терапевтической дозы трансдермально. В результате: в 8 случаях было достигнуто достаточно эффективное подавление сократительной деятельности матки и пролонгирование беременности (в среднем – на 43 дня); у беременной с комбинированным митральным пороком и недостаточностью кровообращения IIa ст. роды закончились операцией наложения акушерских щипцов в виду основного заболевания, продолжительность родов составила 6 часов 15 минут; в одном случае роды были преждевременными, на 36-й неделе беременности, с преждевременным излитием околоплодных вод и первичной слабостью родовой деятельности, что потребовало применения родостимулирующей терапии с внутривенным капельным введением окситоцина (продолжительность родов 12 часов 45 минут). Роды произошли на фоне продолжающегося использования Deronit 5. В остальных случаях роды протекали без особенностей. Все рожденные дети получены в хорошем состоянии. Послеродовый период - без осложнений.

С целью регуляции родовой деятельности у беременных с патологическим прелиминарным периодом нами применялась сублингвальная аппликация аэрозоля нитролингвал (G. Pohl-Boskamp GmbH & Co, Германия), с пролонгированием эффекта от нитратов системой Deronit 5. Оценка эффективности проводилась методом непрямого кардиотокографии (КТГ). По данным КТГ, уже в течение первых 5 минут после

использования аппликации аэрозоля маточные сокращения приобрели более редкий характер, отчетливо снизилась их интенсивность и продолжительность. Препараты нитроглицерина в этих случаях, влияя на постагрузку как периферические вазодилататоры, уменьшают и преднагрузку, за счет миотропного действия нитратов. Снижение сосудистой резистентности в системе спиральных артерий приводит к возрастанию интенсивности плацентарного кровообращения. Это обстоятельство особенно важно отметить в плане антенатальной охраны плода и новорожденного.

Wessen A. и др. встретились с интересным случаем маточного расслабления при внутривенном использовании нитроглицерина [48]. Повторнобеременная двойней, 26 лет, поступила в клинику с преждевременными родами на 25-й неделе беременности. После рождения первого плода отмечалась стойкая брадикардия второго плода (частота сердцебиений – 50 ударов в 1 минуту). Попытка извлечения плода за тазовый конец привела к стойкому маточному спазму. Состояние плода продолжало ухудшаться. В этом критическом положении с целью маточной релаксации использовался нитроглицерин (100+50 мкг препарата было введено внутривенно в течение 45 секунд). После незамедлительной маточной релаксации роды завершены экстракцией плода. Масса новорожденного 835 граммов. Для интенсивного лечения ребенок переведен в педиатрическую клинику (выписан домой через 2 месяца, масса ребенка через 3 месяца – 3745 г). После введения нитроглицерина у роженицы отмечалось снижение артериального давления, в связи с чем внутривенно введено 10 мг эфедрина, раствор Рингера. Послеродовый период протекал без особенностей.

В заключение позволим себе утверждение, что использование эффектов NO-опосредованной активации цитозольной гуанилат-

циклазы в акушерстве (для лечения угрозы прерывания беременности, позднего токсикоза и др.) и гинекологии (для лечения предменструального синдрома и др.) несомненно будет не менее эффективно, чем традиционная терапия, а гораздо меньший риск развития побочных эффектов от применения и узкий круг противопоказаний позволят шире использовать препарат у беременных с экстрагенитальной патологией, с аномалиями сократительной деятельности матки, для лечения гипоксии плода.

Литература.

1. Abrams J. (Ed.): A symposium: nitroglycerin therapy-contemporary perspective.//Am. J. Cardiol.-1987.-Vol.-60: 1H-48H.
2. Andronic-Lion A., Boucher J. L., Delaforge M. et al.//Biochem. Biophys. Res. Commun. -1992-185: 452-458.
3. Barnes F.//Br. Med. J.-1881-1: 377.
4. Bult H., Boeckxstaens G. E., Pelckmans P. A., Jordaens F. H. et al.//Nature (Lond.)-1990-345: 346-347.
5. Buss R., Pohl U., Mulsch A. and Bassenge E.//J. Cardiovasc. Pharmacol.-1989-14: S81-S85.
6. Cocks T., Angus J., Campbell J. et al.//J. Cell. Physiol. 1985-123: 310-320.
7. Feelisch M. and Noack E.//Eur. J. Pharmacol.-1987-139: 19-30.
8. Fleming I., Gray G. A., Julou-Schaeffer G., Parratt J. R. and Stoclet J.-C.//Biochem. Biophys. Res. Commun.-1990-171: 562-568.
9. Furchgott R. F. and Zavadzki J. V.//Nature-1980-288: 373.
10. Furchgott R. F.//Rev. Pharmacol. Toxicol.-1984-24: 175-197.
11. Griffith T., Edwards D., Lewis M. et al.//Nature (Lond.)-1984-308: 645-647.
12. Gruetter C. A., Barry B. K., Gruetter P. Y. et al.//J. Cyclic Nucleotide Res.-1979-5: 211-224.
13. Gryglewski R., Moncada S. and Palmer R.//Br. J. Pharmacol.-1986.-87: 685-694.
14. Hibbs J. B., Lambert L. H., Remington J. S.//Science.-1972-177: 998-1000.
15. Hibbs J. B., Taintor R. R. and Vavrin Z.//Biochem. Biophys. Res. Commun.-1984-123: 716-723.
16. Hibbs J. B., Taintor R. R. and Vavrin Z.//Science.-1987.-235: 473-476.
17. Hibbs J. B., Taintor R. R., Vavrin Z. and Rachlin E. M.//Biochem. Biophys. Res. Commun.-1988-157: 87-94.
18. Higgs E. A., Moncada S., Vane J. R. et al.//Prostaglandins.-1978-16: 17-22.
19. Hutchinson P. J. A., Palmer R. M. J. and Moncada S.//Eur. J. Pharmacol.-1987-141: 445-451.
20. Ignarro L. J., Buga G. M., Wood K.S., Byrns R. E. et al.//Proc. Natl. Acad. Sci. USA.-1987-84: 9265-9269.
21. Ishii K., Gorsky L. D., Forstermann U. et al.//J. Appl. Cardiol.-1989-4: 505-512.
22. Katsuki S., Arnold W., Mittal C. and Murad F.//J. Cyclic Nucleotide Res.-1977-3: 23-25.
23. Kelm M. and Schrader J.//Eur. J. Pharmacol.-1988-155: 313-316.
24. Kelm M., Feelisch M., Spahr R., Piper H.-M. et al.//Biochem. Biophys. Res. Commun.-1988-154: 236-244.
25. Luscher T. F., Raij L. and Vanhoutte P. M.//J. Hypertens.-1987-5: S153-S155.
26. Luscher T. F., Richard V. and Yang Z.//J. Cardiovasc. Pharmacol.-1989-14 (suppl.II): S76-S80.
27. Marletta V. A., Yoon P. S., Iyengar R. et al.//Biochem.-1988-27: 8706.
28. Moncada S., Palmer R. M. J. and Higgs E. A.//Biochem. Pharmacol.-1989-38: 1709-1715.
29. Moncada S., Palmer R. M. J. and Higgs E. A.//Pharmacol. Rev.-1991-43(2): 109-142.
30. Mulsch A., Schray-Utz B., Mordvintcev P. J. et al.//FEBS Lett.-1993-321(2): 215-218.
31. Murrel W.//Lancet-1879-i: 80.
32. Schuck H., Klein M., Erdriigger W. et al.//Proc. Nat. Acad. Sci. USA-1994-91: 1672-1676.
33. Schultz K. D., Schultz K. and Schultz G.//Nature (Lond.)-1977-265: 750-751.
34. Schultz R. M., Smith J. A. and Moncada S.//Br. J. Pharmacol., 1991.
35. Seidel C. L. et al.//Circ. Res.-1987-60: 626-630.
36. Sherman M. P., Aeberhard E. E., Wang V. Z. et al.//Biochem. Biophys. Res. Commun.-1993-191(3): 1301-1308.
37. Shirasaki Y. and Su C.//Eur. J. Pharmacol.-1985-114: 93-96.
38. Stuehr D. J., Cho H. J., Kwon N. S. et al.//Proc. Natl. Acad. Sci. USA-1991-88: 7733-7777.
39. Tayeh M. A. and Marletta M. A.//J. Biol. Chem.-1989-264: 19654-19658.
40. Thiemermann C. and Vane J.//Eur. J. Pharmacol. 1990-182: 591-595.
41. Toda N., Ayajiki K. and Okamura T.//Am. J. Physiol.-1993-265: H103-H107.
42. Toda N. and Okamura T.//News Physiol. Sci.-1992-7: 148-152.
43. Tolins G., Palmer R. M. J., Moncada S. et al.//Am. J. Physiol.-1990-258: H655-H662.
44. Vallance P. and Moncada S.//Lancet-1991-337: 776-778.
45. Vallance P., Collier J. and Moncada S.//Cardiovasc. Res.-1989-23: 1053-1057.
46. Wagner D. A., Young V. R. and Tannenbaum S. R.//Proc. Natl. Acad. Sci. USA-1983-80: 4518-4521.
47. Waldman S. A., Rapoport R. M. and Murad F.//Biochem. Pharmacol.-1986-35: 3525-3531.
48. Wessen A., Elowsson P., Axemo P., Lindberg B.//Acta Anaesthesiol. Scand.-1995-39(6): 847-849.
49. Yallampalli C., Byam-Smith M. M. S., Nelson S. O. et al.//Endocrinol.-1994-134(4): 1971-1974.

ВАЛАЦИКЛОВИР В ТЕРАПИИ ГЕНИТАЛЬНОГО ГЕРПЕСА

В последние годы синтезирован и прошел клинические испытания новый противовирусный препарат - валацикловир (ВАЦ, валтрекс), созданный известной фармацевтической компанией "Глаксо Вэлком" (Великобритания). В химической структуре ВАЦ активным началом является эфир ацикловира (АЦ) с L-валином. При пероральном применении ВАЦ после всасывания превращается в организме в природную аминокислоту валин и АЦ путем первичного метаболизма в печени и кишечнике. Под действием вирусной тимидинкиназы происходит образование АЦ-монофосфата с последующим синтезом АЦ-трифосфата, т.е. активной формы АЦ. Синтезированный АЦ-трифосфат специфически ингибирует репликацию вирусной ДНК (облигатное прерывание цепи ДНК) и таким образом блокирует синтез новых участков цепи ДНК вирусов герпеса. По ингибирующему влиянию на вирусную ДНК-полимеразу АЦ-трифосфат более чем в 100 раз превосходит противовирусный препарат пенцикловиртрифосфат (фамвир).

Известно, что противовирусный препарат АЦ произвел настоящую революцию в лечении герпетической инфекции, за что авторы препарата были удостоены Нобелевской премии в медицине. Благодаря изящному механизму действия АЦ только на пораженную вирусом герпеса клетку и крайне низкую токсичность была продемонстрирована высокая безопасность и клиническая эффективность АЦ более чем у 50 млн больных. В свою очередь усвояемость ВАЦ в 3-5 раз выше чем АЦ при пероральном приеме. ВАЦ хорошо переносится больными, а из побочных явлений изредка отмечались диспептические явления.

На 3-м Международном конгрессе по проблемам герпетической инфекции (Стамбул, 1995 г.) были доложены результаты клинических испытаний ВАЦ при лечении опоясы-

вающей герпеса, генитального герпеса и цитомегаловирусной инфекции.

Лечение ВАЦ прошли 2000 больных рецидивирующим генитальным герпесом (РГГ). Одной группе пациентов назначали ВАЦ по 500 мг 2 раза в день, второй группе - по 1000 мг 2 раза в день в течение 5 дней подряд. Третья группа получала АЦ по 200 мг 5 раз в день 5 дней и четвертая - плацебо. Показана сравнимая с АЦ эффективность ВАЦ, а также отчетливая эффективность ВАЦ по сравнению с плацебо. ВАЦ ускорял исчезновение всех основных клинических симптомов, предупреждалось появление везикулярных элементов у 1/3 больных по сравнению с контролем, причем не выявлено преимуществ ВАЦ при назначении по 1000 мг 2 раза в день по сравнению с дозой в 500 мг 2 раза в день. Более редкая по сравнению с АЦ частота приема ВАЦ выгодно отличается от АЦ. Очень редко как побочное явление при приеме ВАЦ отмечались быстро проходящие головная боль и тошнота. При лечении больных с хронической почечной недостаточностью у больных с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин рекомендуется вдвое снизить дозировку ВАЦ.

В наших ограниченных исследованиях ВАЦ получали по 500 мг 2 раза в день в течение 5 дней 16 больных РГГ, 10 больных получали плацебо. Доказана хорошая переносимость и безвредность ВАЦ, а также высокая его терапевтическая эффективность. Так, достоверно короче был период везикуляции, эпителизации и длительность рецидива по сравнению с группой, получавшей плацебо. В пяти случаях больные женщины начали принимать ВАЦ в периоде клинических предвестников заболевания, что позволило избежать образования эрозий на слизистых оболочках гениталий. Таким образом, новый противовирусный препарат валацикловир занял достойное место в арсенале средств терапии генитального герпеса.

**А.И. КАРПИЩЕНКО, Е.Ф. КИРА,
О.Л. МОЛЧАНОВ**

Кафедра клинической биохимии,
кафедра акушерства и гинекологии
Военно-медицинской академии,
Санкт-Петербург

БИОХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ФОРМИРОВАНИЯ БАКТЕРИАЛЬНОГО ВАГИНОЗА

**В обзоре представлены
новые данные и
оригинальный взгляд авторов
на биохимические механизмы
в патогенезе бактериального
вагиноза.**

Проблема инфекционных заболеваний женских половых органов является высоко актуальной для акушерства и гинекологии. По данным литературы, до 70% заболеваний женской половой сферы приходится на воспалительные заболевания влагалища [17].

В последнее тридцатилетие на фоне повсеместного, зачастую нерационального, применения антибактериальных препаратов, увеличения частоты сексуально-трансмиссивных заболеваний, имеет место увеличение частоты заболеваний влагалища, в этиологии которых большую роль принимают микроорганизмы из состава нормальной микрофлоры. Эта группа заболеваний получила название бактериальный вагиноз (БВ).

Бактериальный вагиноз с клинической точки зрения характеризуется появлением неприятно пахнущих выделений из влагалища при отсутствии в них патогенных возбудителей (*Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Candida albicans*) и признаков воспаления со стороны слизистой оболочки [11, 2, 4].

В настоящее время диагностическим стандартом являются клинико-лабораторные признаки, предложенные Amsel R. et al. в 1983 году [12]. Этими признаками являются:

- наличие гомогенных выделений, равномерно распределяющихся по стенкам влагалища;
 - повышение уровня pH;
 - положительный аминовый тест (появление запаха «гнилой рыбы» при добавлении 10% гидроксида калия);
 - обнаружение во влажных Грам-мазках «ключевых клеток».
- В настоящее время отсут-

ствует единое общепринятое мнение об этиологии БВ. Большинство исследований направлено на исследование микробного фактора как основной причины БВ. Определяется удельная значимость того или иного микроорганизма в микробном спектре биоценоза влагалища, чувствительность к антибактериальным препаратам. Однако рассмотрение БВ только с микробиологических позиций не может объяснить закономерности механизмов развития данной патологии, определить причину формирования дисбиотического состояния влагалища и соответственно наметить основные патогенетические подходы в коррекции и лечении.

Биоценоз влагалища в основном представлен анаэробной флорой [13, 14, 24]. Во многом это определяется конституциональным расположением органа, слабым кровоснабжением, низким окислительно-восстановительным потенциалом ткани.

Метаболизм флоры направлен на синтез необходимых им веществ и тесно с этим связанные энергообеспечивающие процессы.

Энергообразование у анаэробов происходит за счет брожения - анаэробного процесса, при котором синтез АТФ осуществляется только на субстратном уровне, т.е. без транспорта электронов в дыхательной цепи. Если АТФ образуется в результате функционирования электронпереносящей цепи в отсутствие кислорода процесс называют анаэробным дыханием [5].

Факультативные анаэробы в присутствии кислорода растут как аэробные микроорганизмы с соответствующим энергообеспечением за счет транспорта электронов по дыхательной цепи; в

Журнал
акушерства
и женских
болезней



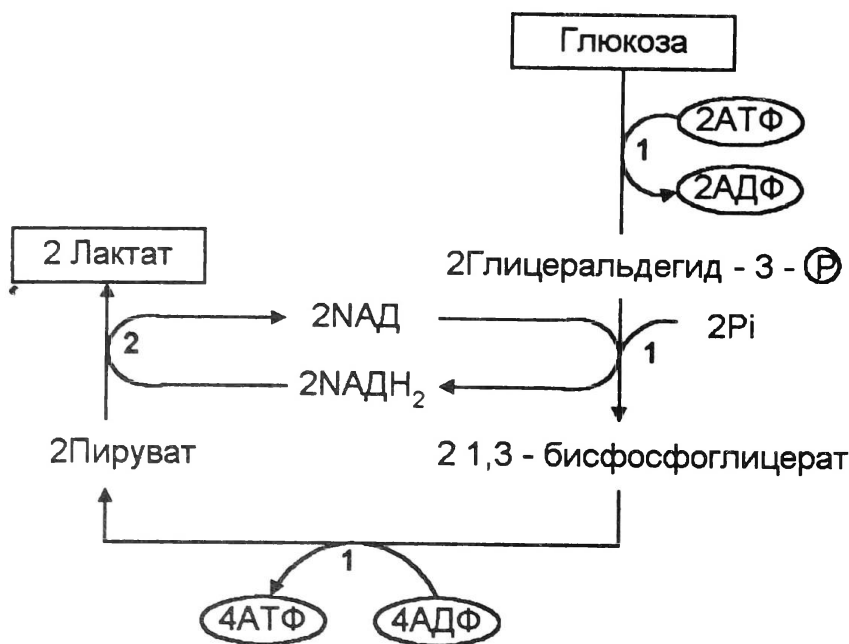


Рис. 1. Образование лактата из глюкозы при гомоферментативном молочнокислом брожении:
1 - ферменты пути Эмбдена-Мейергофа-Парнаса;
2 - лактатдегидрогеназа.

анаэробных условиях их обмен переключается на брожение.

Аэробные микроорганизмы в процессе энергосинтеза за счет окислительного фосфорилирования образуют высокотоксичные производные кислорода: супероксиданионрадикал и перекись водорода. При взаимодействии этих метаболитов создаются условия для протекания реакции Хабера - Вайса [19, 8] в результате которой образуется гидроксильный анионрадикал, обладающей высокой реакционной способностью за счет неспаренного электрона [20]. Этот радикал инициирует процессы перекисидации макромолекул, в том числе и липопротеидов, входящих в состав клеточных мембран микроорганизмов [18].

В целях защиты от аутоповреждения аэробные микроорганизмы синтезируют ферменты: супероксиддисмутазу (СОД) и каталазу, соответственно разрушающих супероксиданионрадикал и перекись водорода [7].

Факультативные анаэробы не образуют каталазу, но в их мембране имеется СОД, что делает их устойчивыми к свободнорадикальному повреждению.

Строгие анаэробы не имеют этих ферментов и абсолютно не переносят присутствие кислорода в среде обитания.

Образование активных форм кислорода и защита от них – одно из проявлений антагонизма микроорганизмов биоценоза влагалища в патогенезе развития бактериального вагиноза.

В результате действия ряда причинных факторов происходит изменение, а именно, подщелачивание влагалищного содержимого, что неблагоприятно сказывается на метаболизме нормальной микрофлоры влагалища – *Lactobacillus acidophilus*, и, напротив, приводит к манифестации анаэробной флоры.

В результате метаболизма анаэробы под действием микробных декарбоксилаз образуют из аминокислот биогенные амины (ди- и триметиламин, метиламин, кадаверин, путресцин). Комплексом этих аминов обусловлено наличие запаха «гнилой рыбы» и положительный аминовый тест при бактериальном вагинозе. Процессы декарбоксилирования приводят к еще большему подщелачиванию ВЖ, но самое главное – повышают парциальное давление CO_2 , чем усиливают анаэроб-

ность среды.

Для роста анаэробной флоры необходимо наличие в среде достаточного количества ионов железа и соединений, содержащих серу.

Основным субстратом, используемым в процессах брожения, является глюкоза.

Известно, что клетки поверхностного слоя эпителия влагалища богаты гликогеном. Под действием амилазы ВЖ гликоген гидролизует до декстринов и дисахарида - мальтозы. Мальтоза поглощается микроорганизмами и расщепляется специфическими фосфорилазами до гексозо-1-фосфата и гексозы, которые используются в процессах брожения.

Молочнокислое брожение. В физиологических условиях во ВЖ молочная кислота является конечным продуктом гомоферментного брожения *Lactobacillus acidophilus*.

Гомоферментное брожение

Глюкоза —————> 2 лактат

Кроме гомоферментного брожения существует брожение, вызываемое бифидобактериями.

Бифидоброжение

Глюкоза —> 3 ацетат + 2 лактат Согласно имеющимся в литературе данным [16, 23], в физиологических условиях спектр короткоцепочечных кислот во ВЖ представлен молочной кислотой и, в меньшей степени, другими короткоцепочечными кислотами.

Метаболические аспекты молочнокислого брожения представлены на рис. 1. При молочнокислом брожении из одного моля используемой глюкозы образуется 2 моля АТФ. Энергии 1 моля АТФ достаточно для синтеза 11г биомассы микроорганизмов. Таким образом в результате молочнокислого брожения из 1 моля глюкозы выделяется энергия, необходимая для синтеза 22 г ацидофильной флоры.

Кроме глюкозы, некоторые ацидофильные микроорганизмы в качестве субстрата брожения могут использовать лимонную кислоту (рис. 2), в результате

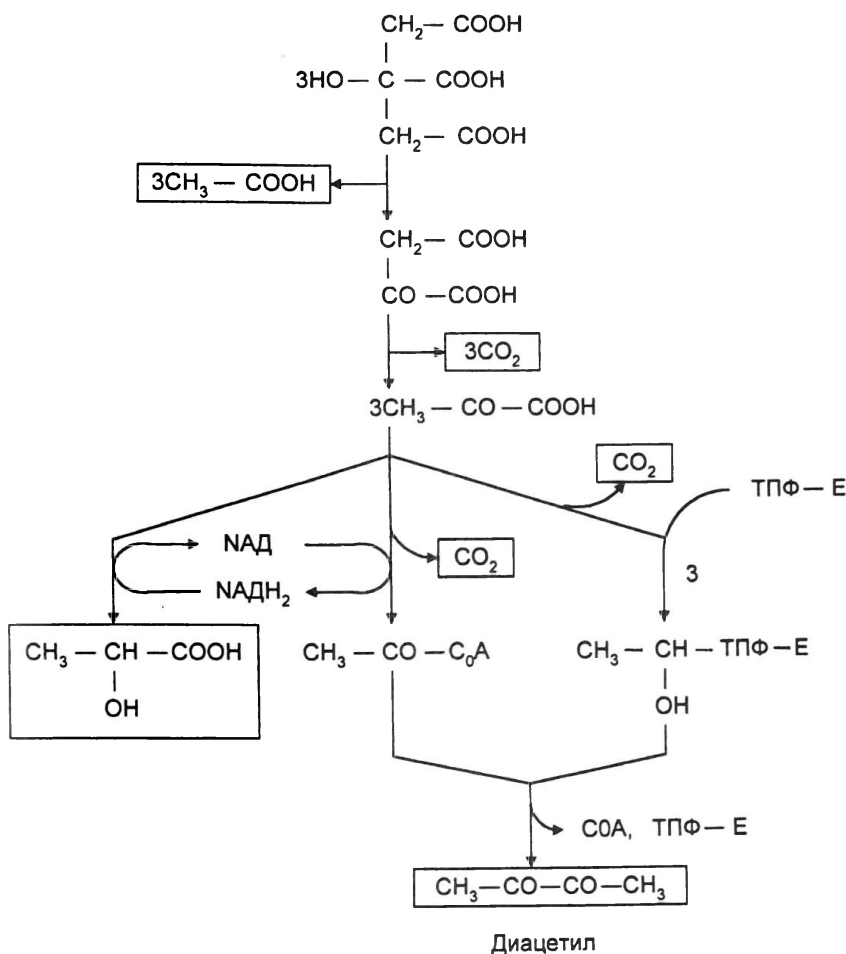


Рис. 2. Суммарное уравнение: 3 пирват \rightarrow лактат+3 ацетат+5CO₂+диацетил

чего образуется лактат, ацетат, CO₂ и диацетил.

Маслянокислое брожение.

В результате метаболизма облигатных анаэробов рода *Clostridium*, *Fusobacterium* и др. могут образовываться короткоцепочечные жирные кислоты: масляная, изомаляная пропионовая. Образование этих метаболитов происходит из гексозофосфатов при участии ферментной системы - пируват: ферредоксиноксидазы (рис. 3).

Ферредоксин относится к железосеропротеидам (м. м. 6000 Кд). Ферредоксин содержит 8 атомов железа, связанных с белковой молекулой цистеиновыми остатками полипептидной цепи. Между собой атомы железа соединены сульфидными мостиками. Таким образом, ферредоксин содержит 8 молекул сульфидных групп. Молекула этого белка наиболее стабильна в среде, близкой к нейтральной; при подкислении раствора ферредоксин распадается

с образованием сероводорода. Этим фактом можно частично объяснить губительность кислой среды для облигатных анаэробов, использующих для энергообеспечения маслянокислое брожение. Кроме этого, известно, что при манифестных формах БВ цвет выделений становится сероватокоричневым в 30% случаев БВ [3], что сопоставимо с окраской ферредоксина.

Все ферредоксины относятся к переносчикам электронов с низким окислительно-восстановительным потенциалом. Не этим ли можно объяснить низкий окислительно-восстановительный потенциал ВЖ при БВ?

Известно, что метаболическая активность микроорганизмов сопровождается изменением окислительно-восстановительного потенциала среды обитания [6]. При этом сам окислительно-восстановительный потенциал среды в значительной степени опре-

деляет возможности культуры микроорганизмов для размножения.

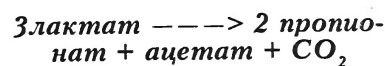
Начальная фаза деления бактерий связана со сдвигом редокс-потенциала в сторону отрицательных значений [9, 21].

Анаэробные штаммы способны создавать большие сдвиги окислительно-восстановительного потенциала по сравнению с аэробными микроорганизмами, однако анаэробы не способны влиять на среду с потенциалом, характерным для аэробных условий [21]. Именно поэтому генерация лактобациллами активных форм кислорода препятствует росту анаэробов. Внесение в среду акцепторов электронов полностью снижает задержку роста анаэробов [9].

Биохимизм функционирования пируват: ферредоксин-оксидоредуктазы сводится к образованию 2 молекул ацетил-CoA и 2 молекул CO₂ из молекулы глюкозы. Ацетил-CoA в дальнейшем используется для синтеза жирных кислот с короткой углеродной цепочкой (C₃-C₆). При парофазном анализе ВЖ от больных БВ и культуральной жидкости соответствующих анаэробных микроорганизмов, возбудителей БВ, установлена сопоставимость спектра летучих жирных кислот. Они в основном представлены масляной, изомаляной, валериановой, пропионовой кислотами.

Маслянокислое брожение энергетически несколько более выгодно, чем молочнокислое. Из 1 моля глюкозы образуется 3 моля АТФ. Этой энергии достаточно для образования 33 г биомассы микроорганизмов.

Кроме маслянокислого брожения, анаэробные микроорганизмы могут осуществлять пропионово-кислое брожение. Предпочтительным субстратом для пропионово-кислых бактерий является лактат:



Существуют два метаболитических пути образования пропионата-акрилатный и суццинат-пропионатный. В первом лактат постепенно восстанавливается до

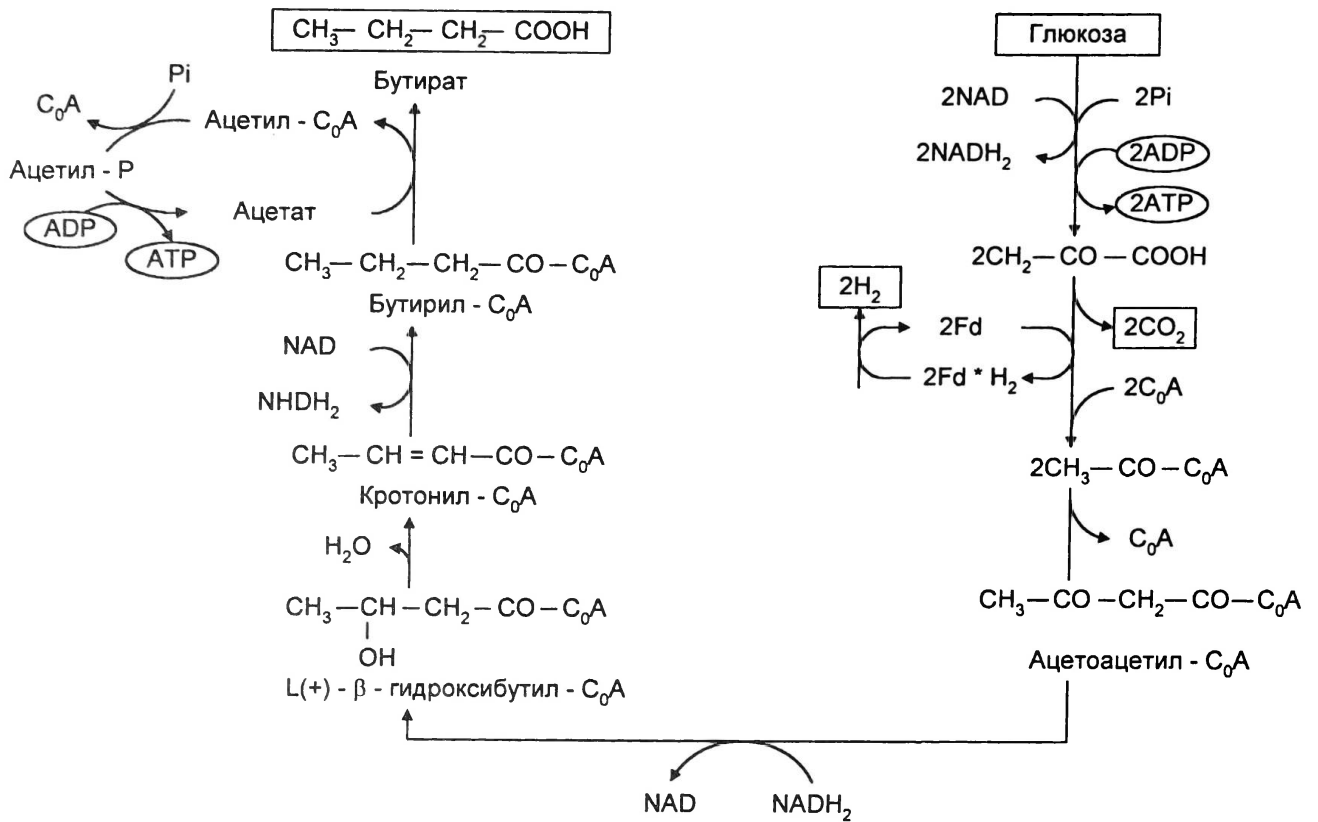


Рис. 3. Суммарное уравнение: глюкоза+3ADP+3Pi → бутират+2CO₂+2H₂+3ATP.

пропионата, а во втором лактат превращается в пропионат через стадии образования пирувата и сукцината (рис.4). Сукцинат-пропионатный путь имеет место при БВ, поскольку соотношение сукцинат/лактат значительно увеличивается (выше 0.4), и является диагностически значимым [22,15].

Кроме брожения глюкозы, для получения энергии анаэробами могут использоваться некоторые аминокислоты.

Глицин может сбрасываться до ацетата, аммиака и углекислого газа.

Треонин при участии фермента, сходного с пируват: ферредоксин-оксидоредуктазой, — до пропионовой кислоты.

Глутаминовая кислота используется анаэробными микроорганизмами с образованием уксусной и масляной кислот.

Аргинин сбрасывается до орнитина, углекислого газа и аммиака.

При физиологических условиях титр микробной флоры

составляет 10⁵-10⁶, а при БВ соответственно 10¹⁰-10¹¹ микроорганизмов в 1 мл ВЖ. Значительное преобладание при БВ микробиомассы, истощение запасов гликогена в клетках поверхностного слоя эпителия влагалища указывает на необходимость существования альтернативного источника энергообеспечения микробиоценоза при этом заболевании.

Нам представляется возможным наличие следующего варианта решения этого.

В результате смещения при БВ рН ВЖ в щелочную сторону создаются оптимальные условия для увеличения активности гидролитических и протеолитических ферментов. Нейтральная среда является оптимальной для таких ферментов как: амилаза, расщепляющая гликоген, сиалаза, муциназа и пролинаминопептидаза, осуществляющих деградацию белковых макромолекул, что особенно важно, коллагена. Кроме этого, смещение рН в щелочную сторону приводит к снижению уровня ионизированного кальция во ВЖ [10]. Эти процессы приводят к нарушению меж-

клеточных взаимодействий в глубоких слоях эпителия влагалища. В результате этого происходит избыточная десквамация, в том числе — и жизнеспособных клеток. Согласно нашим еще неопубликованным данным, содержание жизнеспособных клеток во ВЖ при БВ достигает 25 - 80%; в физиологических условиях — 2-12%.

В литературе описан и применяется в целях диагностики тест с определением «ключевых клеток» [1]. «Ключевая клетка» — это клетка эпителия, на поверхности которой адгезировалось значительное количество микроорганизмов. По нашему мнению, это жизнеспособные клетки влагалищного эпителия, энергетические возможности которых используют анаэробные микроорганизмы. Таким образом, «ключевая клетка» является проявлением энергетического паразитизма.

При БВ практически отсутствуют проявления классической воспалительной реакции (отек тканей, наличие большого количества нейтрофилов во ВЖ, гиперемия). Однако основной жалобой больных является повышен-

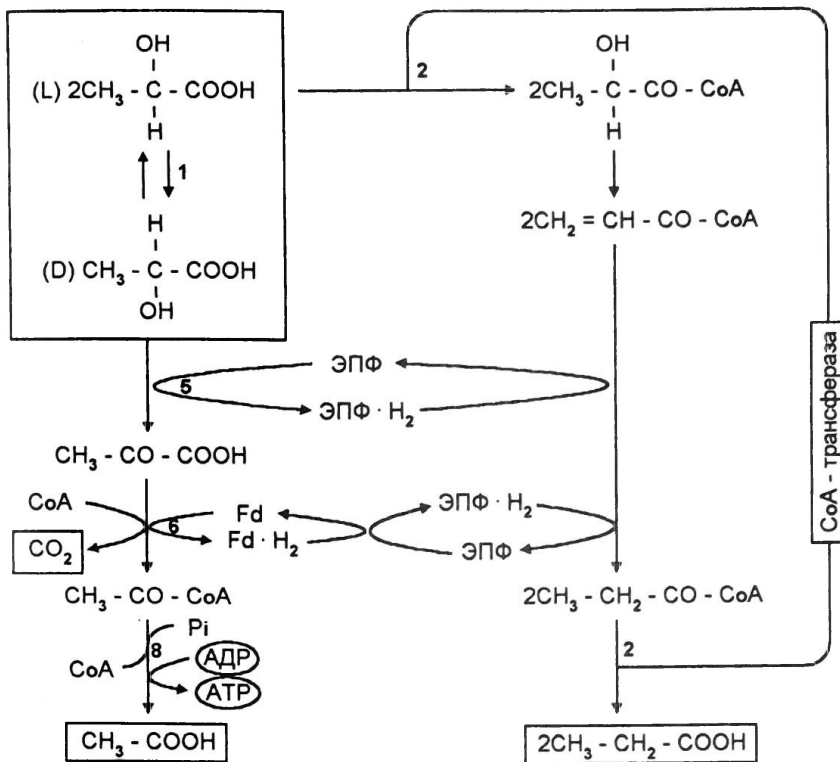


Рис. 4. Образование пропионата, ацетата, и CO_2 из DL-лактата при брожении.

Суммарное уравнение: Злактат \rightarrow 2пропионат+ацетат+ CO_2

- 1 - лактатрацемаса;
- 2 - CoA - трансфераза;
- 5 - Д - лактатдегидрогеназа;
- 6 - пируват: ферредоксин - оксидоредуктаза;
- 7 - трансгидрогеназа;
- 8 - фосфотрансацетилаза + ацетаткиназа.

ное образование белей. Бели при БВ представляют собой жидкость, в которой имеется большое количество микроорганизмов и эпителиальных клеток влагалища. Возникает вопрос: почему в отсутствии проявлений воспаления повышается содержание жидкого компонента ВЖ?

Согласно имеющимся в литературе данным, эпителий влагалища осуществляет активную реабсорбцию электролитов из влагалищной жидкости. Среди них ионы Na^+ и связанная с ними вода. Поскольку клетки эпителия дезинтегрированы благодаря вышеописанным процессам и их энергетические возможности используются анаэробами, процессы реабсорбции ионов и воды из ВЖ могут быть нарушены.

Таким образом, на основании вышеизложенного можно утверж-

дать, что БВ в действительности является дисбиотическим состоянием влагалища, в основе которого лежат конкурентные метаболические взаимоотношения между кислотофильной и анаэробной флорой.

На основе понимания закономерностей этих взаимоотношений возможна разработка принципиально новых метаболических подходов в стратегии терапии бактериального вагиноза.

Литература.

1. Анкирская А.С. Бактериальный вагиноз. //Акуш. и гин.-1995.-N6.- С. 13 - 16.
2. Катранушкова Н., Златков В. //Акуш. и гинеко.- 1987.-Т.26.-N 2.-С. 17-23.
3. Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз (клиника, диагностика, лечение): Автореф. дисс ... Д-ра. мед. наук.-

СПб., 1995.

4. Лапченко М.Л., Карпов П.Ф. Бели у девочек.-Киев., 1985.

5. Ленинджер А. Биохимия. М., 1974.

6. Лукьянова Л.Д., Балмуханов В.С., Уголев А. Т. Кислородзависимые процессы в клетке и ее функциональные состояния.-М., 1982.

7. Маянский А.Н., Маянский Д.Н. Очерки о нейтрофиле и макрофаге.- Новосибирск., 1989.

8. Метелица Д.И. Активация кислорода ферментными системами.-М., 1982.

9. Роботнова И. Л. Роль физико-химических условий в жизнедеятельности микроорганизмов. - М., 1957.

10. Тодоров И. Клинические лабораторные исследования в педиатрии. - София, 1968.

11. Цвелев Ю.В., Кира Е.Ф., Кочеровец В.И. Вопросы антибактериальной терапии инфекционных осложнений в неинфекционной клинике. - М., 1987.- С. 189 -190.

12. Amsel R., Totten P. A., Spiegel C.A. // Amer. J Mecl.-1983.- Vol. 74, N1.- P. 14 - 22.

13. Bartlett J.G., Moon N.E., Goldstein P.R. //Amer. J. Obstet. Gynecol.- 1978.- Vol. 130, N6.- P. 658 - 661.

14. Bartlett J.G., Polk B. F. //Rev. Infect. Dis.- 1984.-Vol.6, suppl. 1.-P. 567- 572.

15. Bump R. C., Buesching W.J.//Amer. J. Obstet. Gynecol.-1988.- Vol. 158, N4.- P. 935 - 939.

16. Chen K. C., Amsel R., Eshenbach D.A., Holmes K.K.//J. Infect. Dis.- 1982.- Vol. 145, N1.- P. 337 - 345.

17. Eshenbach D.A. //Curr. Opin. Obstet. Gynecol.-1994.- Vol. 6, N4.- p. 389.

18. Fridovich I.// Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.- 1983.-Vol.23, N5.-P. 239 -257.

19. Haber F., Weiss J. //Proc. Roy. Soc. London.- 1934.-Vol. 147, N1.- P. 332 - 351.

20. Hallwell B. //Bull. Europ. Physiopathol. Respir.-1981.- Vol. 17, N3.- P. 21-26.

21. Hewitt L.F. Oxidation-reduction potentials potentials in bacteriology and biochemistry. Edinburg: Livingstone., 1950.

22. Stanek R., Gain R.E., et al.// Biomedical Chromatography.- 1982.-Vol. 5, N6.-P.-231- 235.

23. Van der Meijen W.I., Schmitz P.I.M. Drogendi Jk A.C., Stolz E.//Europ. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.-1988.- Vol. 27, N1.- P. 53 - 64.

24. Wilks M., Thin R.N., Tabaqchali S.//J Microbiol.-1984.- Vol. 18, N2.- P. 217 - 231.

В.П. БАСКАКОВ

Городской центр
диагностики и лечения
эндометриоза при ЦМСЧ-122,
Санкт-Петербург

ЭНДОМЕТРИОЗ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

В лекции представлены современные взгляды на этиологию и патогенез эндометриоза. Рассмотрены вопросы его консервативной терапии.

В 1966 году частота эндометриоза составляла 8-15% от числа менструирующих женщин. Ежегодно поступала информация об увеличении частоты заболевания. Особенно резко она возросла в последние 10 лет.

По мнению американских авторов, эндометриоз можно обнаружить у каждой второй американки. Может быть, это несколько преувеличено. Однако, по сборным статистическим данным, около 25-30% менструирующих женщин на земном шаре имеют эндометриоз. Другое дело, что его клинические проявления могут быть весьма разнообразными. Чаще всего это альгодисменорея и гиперполименорея, нарушение функции половых желез и смежных с ними органов. Однако совсем нередко эндометриоз может быть причиной бесплодия (чаще это бывает при "малых" формах заболевания и устанавливается во время лапароскопии). У других женщин эндометриоз может вызывать самопроизвольные выкидыши, что обычно происходит в первом триместре беременности. В средней возрастной группе и у пожилых женщин эндометриоз может проявляться обострением имеющейся соматической патологии накануне и во время месячных (стенокардия, нарушение функции кишечника и др.).

Причины увеличения частоты эндометриоза в последние годы.

Возросшие диагностические возможности. Прежде всего следует иметь в виду лапароскопию по поводу бесплодия и другим показаниям. Однако лапароскопия позволяет диагностировать не все локализации и формы эндометриоза. Например, эндометриоз

перешейка матки, позадишеечный эндометриоз, закрытый сращениями прямой кишки с перешейком матки, аденомиоз матки I и II ст. Широко применение УЗИ органов малого таза, особенно участие в этом специалистов, знающих клинико-диагностические особенности эндометриоза. В этом же плане следует рассматривать применение компьютерной и магнито-резонансной томографии, гистероскопии. Рентгенологи и эндоскописты научились дифференцировать эндометриоз и карциному кишки. Все методы исследования больных с целью диагностики эндометриоза следует рассматривать как взаимно дополняющие друг друга. Ну а начинать нужно с изучения жалоб и анамнеза заболевания, включая семейный анамнез.

Не меньшую роль в увеличении частоты эндометриоза играют стрессовые ситуации с их влиянием на нервную, эндокринную и иммунную системы.

В последние годы большое значение стали придавать ухудшению экологической обстановки (отрицательному влиянию её на геном), увеличению недостаточности иммунной и антиоксидантной систем. По-прежнему велико значение хирургических вмешательств, в том числе операций аборта и многократных диагностических выскабливаний матки. Кстати, аборт является мощным стрессорным фактором. Нельзя не считаться с увеличивающейся частотой операций кесарева сечения. Еще на один фактор следует обратить внимание. А именно – на применение ВМК. В ряде ситуаций ВМК являются причиной развития аденомиоза матки.

Приведенные положения не исчерпывают всех причин увеличе-

Журнал
акушерства
и женских
болезней



ния частоты эндометриоза, благодаря которым это заболевание становится ведущим в патологии женского организма. По меткому выражению М.Р.Солон (1982), "эндометриоз является почти эпидемией XX века от менархе до менопаузы". Из этого следует необходимость улучшения диагностики заболевания, что позволит раньше начинать проведение целенаправленного лечения. И тем не менее практически всегда диагноз эндометриоза ставится с опозданием, на анатомической стадии заболевания, когда без хирургического вмешательства не обойтись. В первую очередь, это касается врожденного и экстрагенитального эндометриоза.

Освещению принципов лечения больных эндометриозом на современном этапе необходимо предпослать изложение представления об основных патогенетических факторах заболевания. Такими, как известно, являются:

- 1) эндокринные нарушения;
- 2) дисфункция иммунной системы;
- 3) недостаточность антиоксидантной системы.

По мере прогрессирования заболевания и проведения лечения начинают действовать другие патогенетические факторы, о которых речь пойдет ниже.

Когда речь идет об эндокринных нарушениях, то обычно констатируют прогестерондефицитное состояние плюс повышенную эстрогенную стимуляцию. По мнению Я.В. Бохмана, можно выделить три основных механизма развития гиперэстрогении: ановуляция в репродуктивном периоде и менопаузе, гиперплазия тета-ткани яичников в пре- и постменопаузе, ожирение и обусловленное им повышение превращения андростендиола в эстрон в жировой ткани. Исходя из этого, чаще других препаратов для лечения применяют прогестагены в чистом виде или в комбинации с эстрогенами. Однако Н.В.Старцева (1994) установила, что у многих больных эндометриозом (не менее 30%) имеет место избыток прогестерона и недостаточная или нормальная эстрогенная стимуляция. Ряд авторов позднее подтвердили это

положение. Поэтому правильнее говорить не о прогестерондефицитном состоянии, а о дисфункции эндокринной системы при эндометриозе.

Изменения в иммунной системе при эндометриозе носят многоплановый характер. Эндометриоз рассматривается как заболевание аутоиммунной природы, при котором наблюдается угнетение функции Т-супрессоров, поликлональная В-клеточная активизация, о чем свидетельствует увеличение концентрации иммуноглобулинов и высокая частота выявления антител. Кроме того, имеет место активизация эффекторов гиперчувствительности замедленного типа. Для эндометриоза характерны и другие признаки, свойственные аутоиммунным заболеваниям (семейный характер, тип поражения тканей, мультиорганная патология).

Ряд авторов полагает, что изменения гуморального иммунитета у больных эндометриозом являются вторичными и возникают на фоне дефицита клеточного иммунитета. По мнению Л.Х. Вараданян, Т.Я. Пшеничниковой, Н.И. Волкова (1992), М.Ю. Коршунова (1993) и др., из всех звеньев иммунной системы при эндометриозе в основном затрагивается местный иммунитет женской репродуктивной системы.

Известно, что основными компонентами иммунной системы, определяющими её надзорную функцию и препятствующими избыточной пролиферации клеток и росту опухолей, являются НК-клетки (натуральные киллеры), макрофаги и система интерферона. Функционирование системы интерферона тесно связано со специфическими и неспецифическими иммунологическими реакциями. Например, интерферон-а является одним из основных регуляторов активности НК-клеток. Интерфероны стимулируют синтез многих цитокинов и их рецепторов (интерлейкин-2, фактор некроза опухолей и др.). Интерфероны модулируют активность цитотоксических Т-лимфоцитов, а также Т-лимфоцитов хелперной и супрессорной направленности, регулируют процессы дифференцировки В-лимфоцитов. Кроме того, интерферо-

ны обладают антипролиферативным эффектом (М.И. Ярмолинская, 1997).

В последние годы в патогенезе эндометриоза большое значение стали придавать нарушениям иммунной системы брюшины. Согласно этой гипотезе, клетки эндометрия, попадающие в брюшную полость, в результате дефицита функции макрофагов не разрушаются, а имплантируются и превращаются в очаги эндометриоза. Этому способствует и пониженное содержание прогестерона в перитонеальной жидкости вследствие лютеинизации неразорвавшегося фолликула.

И в заключение раздела следует подчеркнуть, что регуляция иммунных процессов в организме осуществляется через систему гипоталамус - гипофиз - кора надпочечников (Браке Ж.Н., 1976; Корнева Л.Е. и др., 1978), которая всегда страдает при эндометриозе, в том числе и от проводимого гормонального лечения.

Роль антиоксидантной защитной реакции организма - её недостаточность и значение в снижении неспецифической сопротивляемости организма. Известно, что перекисное окисление липидов (ПОЛ) является универсальным механизмом регуляции биохимических процессов в тканях в норме и при различных патологических состояниях. Принимая во внимание, что эндометриоз сопровождается деструкцией, склерозом и гипоксией тканей, следует считать целесообразным изучение состояния ПОЛ у больных эндометриозом и поддержание антиоксидантной системы.

Нельзя не считаться с ролью антиоксидантной системы в пролиферативных процессах, что немаловажно в прогрессии эндометриоза. Именно недостаточность антиоксидантной системы плохо противостоит пролиферативным и опухолевым процессам.

Исследования В.Д. Лищука (1993) показали, что в тканях яичников, пораженных эндометриозом, а также при аденомиозе матки содержание диеновых конъюгатов (ДК), т.е. первичных продуктов перекисного окисления липидов, значительно выше уров-

ня малонового диальдегида (МДА), характеризующего конечный продукт перекисного окисления. По-видимому, данный факт обусловлен тем, что при эндометриозе ненасыщенные жирные кислоты, образующие ДК, не подвергаются полному циклу окисления с образованием конечных продуктов типа МДА. Это свидетельствует о значительном снижении компенсаторных возможностей антиоксидантной защиты. Отсюда следует необходимость поддержания противоокислительной системы в процессе комплексного лечения больных эндометриозом.

Несомненный интерес представляет работа А.А.Пазычева (1996) о диагностическом значении показателей ПОЛ и циклических нуклеотидов при эндометриозе яичников. Он установил, что начальные стадии эндометриоза яичников характеризуются активацией ПОЛ, антиоксидантных систем (АОС) и повышением уровня циклического 3' 5'-аденозинмонофосфата (цАМФ). Усиление пролиферативной активности при III-IV степенях эндометриоза яичников сопровождается ослаблением ПОЛ, антиоксидантных систем, снижением содержания циклического 3' 5'-гуанозинмонофосфата (цГМФ), уменьшением соотношения цАМФ/цГМФ, разобщением ПОЛ с АОС вследствие разрушения фосфолипидов клеточных мембран. И далее, низкие уровни малонового диальдегида, диеновых конъюгатов, цАМФ, общей антиоксидантной активности (ОАОА), активности глутатионпероксидазы в плазме крови при ранних стадиях эндометриоза яичников свидетельствуют о повышении пролиферативной активности эндометриозидного процесса.

Кроме указанных основных патогенетических факторов развития эндометриоза, определенное значение придают хроническим воспалительным процессам внутренних гениталий, которые отрицательно влияют на гипоталамо-гипофизарно-яичниковую систему и приводят к недостаточности функции желтого тела или ановуляции, т.е. к прогестерондефицитному состоянию, о чем уже говорилось выше.

В последние годы большое значение в патогенезе эндометриоза придает конституционально-наследственному фактору, особенно когда речь идет о врожденном эндометриозе. Здесь необходимо вспомнить исследования А.Н.Баранова из Архангельска (1992). На основании клинко-генетического исследования родословных больных генитальным эндометриозом и их родственников им обоснована возможность наследственной предрасположенности к данному заболеванию, его сочетание с высокой частотой встречаемости экстрагенитальной, онкологической и другой гинекологической патологии. На основании клинического и дерматоглифического методов исследования им обоснована мультифакторная природа и наследственная предрасположенность к генитальному эндометриозу. Дерматоглифы пальцев и ладоней могут быть использованы как стринг-тест в диагностике генитального эндометриоза.

В процессе развития (прогрессирования) эндометриоза начинают действовать и другие патогенетические факторы. В первую очередь, следует остановиться на функциях печени и поджелудочной железы. Эти органы всегда страдают при эндометриозе (Петрушкова Н.И. и соавт., 1973; Шинкарева Л.Ф., Серебряникова К.Г., 1976). Изменения функции печени при эндометриозе проявляются диспротеинемией и увеличением гипергликемического коэффициента. У ряда больных повышается уровень билирубина в крови и появляется уробилин в моче. У больных с анемией изменения функционального состояния печени оказались более выраженными, что отрицательно влияет на результаты гормонального лечения эндометриоза. В свою очередь, гормональное лечение эндометриоза, особенно в непрерывном режиме и больших дозировках, усугубляет нарушение функций печени и желчного пузыря. Значение рассматриваемого фактора возрастает, если больная ранее перенесла гепатит. Кроме того, нельзя не учитывать опасности развития токсико-аллергического гепатита в результате интенсивной гормональной терапии.

Существенным дополнительным патогенетическим фактором в прогрессировании эндометриоза является анаболическое действие гормональных препаратов, выражающееся в прибавке массы тела и ожирении. Если пациентка начала полнеть под влиянием того или иного гормонального препарата, то его нужно заменить на другой. Прибавка массы тела может достигать 30-40-50 кг и более. Нередко она продолжается и после отмены препарата. В избыточно развитой подкожной жировой клетчатке происходит трансформация андростендиола в эстрон и даже в эстрадиол, которые способствуют прогрессированию эндометриоза. Важная роль в ароматизации андростендиола и превращении его в эстрон принадлежит печени. После гепатита и при анемии в сочетании с гормональной терапией эндометриоза значение печени в экстраовариальной гиперэстрогении возрастает.

Патогенетическая роль нервного фактора проявляется в процессе развития эндометриоза с выраженным болевым синдромом и осуществляется, по-видимому, путем влияния на гипоталамо-гипофизарную систему. Отрицательное влияние ряда гормональных препаратов в виде снижения жизненного тонуса, развития депрессии также вносит свою лепту в развитие эндометриоза.

Несколько слов о значении анемии в патогенезе эндометриоза. Анемия может быть обусловлена как гиперполименореей, так и прогестерондефицитным состоянием. У некоторых больных может развиться аутоиммунная анемия. Анемия любого генеза усугубляет действие всех основных и дополнительных патогенетических факторов.

В заключение следует подчеркнуть сложность патогенеза эндометриоза, многие звенья его еще не выяснены, но уже известные свидетельствуют о необходимости комплексного лечения эндометриоза с учетом основных и дополнительных патогенетических факторов. Нельзя не считаться с изменением значимости этих факторов в процессе развития заболевания и возрастных изменений.

О гормональном лечении.
О гормональном лечении. До начала применения гормональных препаратов необходимо оценить общесоматическое состояние и перенесенные заболевания (в первую очередь гепатит, холецистопанкреатит, желчнокаменную болезнь, язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, варикозную болезнь, онкологические заболевания, гиперпластические образования в молочных железах и другую патологию).

Особенности клинической картины учитываются при выборе препаратов. Например, гиперполименорея диктует необходимость применения оргаметрила, норколута или других прогестагенов. Наличие вирильного синдрома является показанием для назначения препаратов типа Диане-35, марвелона и им подобных. Полным женщинам необходимо подобрать препарат, не вызывающий анаболического действия, и добавить пиколинат хрома (сжигает уже образовавшийся жир), бромелайн (тормозит образование новых жировых отложений), цитринате или другие препараты, тормозящие процессы образования жировых отложений.

Пиколинат хрома хорошо сочетается с назначением натуральной папайи (*natural papaya*), которая способствует перевариванию белка, крахмала и жира, а также распаду растительной массы и клетчатки.

Недопустимым является бесконтрольное применение препаратов в течение 10-12 месяцев. Необходимо хотя бы через 3 месяца уточнять, нет ли анаболического действия. При появлении такового требуется смена препарата или проведение указанного выше лечения. Обострение варикозной болезни является показанием для назначения трентала, антикоагулянтов непрямого действия и антикоагулянтных мазей. В последнее время хорошо зарекомендовал себя препарат детралекс. Препарат оказывает вентонизирующее действие, уменьшает растяжимость вен, повышает их тонус и уменьшает венозный застой. Принимают по 1-2 таблетки в сутки в полдень и вечером во время еды.

Еще одно положение заслуживает серьезного внимания. Речь пойдет о гормонорезистентных формах эндометриоза. Следует дифференцировать первичную и вторичную резистентность эндометриоза к гормональной терапии. Проще обстоит дело со вторичной резистентностью, которая проявляется в процессе лечения и обусловлена снижением содержания рецепторов к прогестерону под влиянием прогестагенов. Восстановить уровень рецепторов к прогестерону можно назначением антиэстрогенов (тамоксифен, гизазониум, нолвадекс) по 10 мг х 2 раза в день внутрь в течение 10 дней с пятого дня менструального цикла, в течение 3-4 циклов. Если речь идет о закрепляющем лечении после операции, когда менструальная функция отсутствует, то в процессе применения ОПК, депо-провера или других прогестагенов антиэстрогены применяются в той же дозе (по 10 мг х 2 раза в день в течение 10 дней каждого месяца, 3-4 месяца во вторую половину курса лечения).

Первичная резистентность к гормонотерапии может быть обусловлена повышенным прогестероновым влиянием (Старцева Н.В., 1994). Кроме того, может иметь значение преимущественное влияние не эндокринного фактора, а дисфункции иммунной системы и недостаточности антиоксидантной системы. Выше уже говорилось о том, что значимость основных и дополнительных патогенетических факторов может изменяться в процессе развития и лечения эндометриоза.

Чаще других для лечения эндометриоза применяются эстроген-гестагенные препараты (ригевидон, овидон, тризистон, тринордиол и др.).

Первый курс лечения продолжается 10-12 месяцев. Кроме того, широко применяются «чистые» прогестагены (оргаметрил, норколут и др.). Препараты назначаются в контрацептивном или непрерывном режиме с целью подавления менструальной функции в процессе лечения. Наличие холецистопанкреатита, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, варикозной болезни

и ряда других заболеваний исключает возможность применения норколута и других прогестагенов в непрерывном режиме.

О применении антигонадотропинов (данозол, дановал, данол, данотрон и др.). Эти препараты подавляют выделение ЛГ и ФСГ на уровне гипоталамо-гипофизарной системы и блокируют стероидные гормоны в яичниках через нарушение ферментативных процессов в синтезе и связывании рецепторов эстрогенов. Кроме того, они оказывают непосредственное угнетающее действие на очаги эндометриоза. Препараты назначают через рот в дозе 400-600 мг в сутки в течение 5-6 месяцев. По достижении подавления менструальной функции дозу снижают до 400 и 200 мг. После 1-2-месячного перерыва проводят повторный курс лечения в той же дозе и последовательности.

С появлением антигонадотропинов высказывались соображения о том, что проблема лечения эндометриоза почти решена. В действительности оказалось далеко не так. У препаратов этой группы много противопоказаний (см. аннотации). Нельзя не считаться с их андрогенным влиянием и анаболическим действием. Кроме того, наблюдаются развитие тяжелых артропатий, снижение жизненного тонуса и работоспособности. К счастью, подобные побочные действия имеют место не у всех пациенток. Лучше других препаратов зарекомендовали себя данол и дановал. Определенной части больных лечение антигонадотропинами помогает и хорошо ими переносится. По наблюдениям ряда клиницистов, эти препараты лучше других предупреждают рецидив эндометриоза яичников и фолликулярных кист после их резекции, ибо образование фолликулярных кист обусловлено гонадотропной гиперстимуляцией яичников. Однако назначением антигонадотропинов не у всех больных удается предотвратить рецидив развития кист из оставшейся ткани яичников. Следует отметить благоприятное влияние препаратов на гиперпластические образования в молочных железах.

Клинические исследования по-

казали, что антипрогестероновый стероид **гестринон** является весьма эффективным в лечении эндометриоза, особенно при избытке прогестеронового влияния (первичная резистентность к гормональной терапии).

Новым направлением в гормональном лечении эндометриоза является применение агонистов релизинг-гормонов (золадекс, синарел, нафарелин, бусерилин, гистремин, декапептил). Применение этих препаратов начато в 1989 году и проводится интраназально и подкожно. Агонисты гонадотропинов блокируют гипофиз, подавляют продукцию эстрогенов без повышения уровня андрогенов. Они не имеют противопоказаний, за исключением начавшейся беременности. Наиболее эффективным признается золадекс, в депо-форме которого содержится 3.6 мг гозерелина-ацетата. Он вводится в подкожную клетчатку передней брюшной стенки 1 раз в 4 недели во время месячных (2-4 день) в течение 3-6 месяцев. После прекращения введения менструальная функция восстанавливается через 2-3 месяца. При непрерывном введении золадекса так же, как и других агонистов гонадотропин релизинг-гормонов, имеет место двухфазная реакция гипофиза: I фаза - кратковременная стимуляция, II фаза - десенсибилизация и длительная блокада секреции гонадотропинов. Воздействие агонистов гонадотропин релизинг-гормонов на систему гипофиз-яичники-эндометрий проявляется в формировании «медикаментозной псевдоменопаузы», которая носит временный и обратимый характер и сопровождается аменореей.

Агонисты релизинг-гормонов не обладают маскулинизирующим действием, характерным для антигондотропинов, не вызывают увеличения массы тела. К побочным действиям следует отнести гипоэстрогенные эффекты (приливы, уменьшение размеров молочных желез, сухость влагалища, изменение либидо, головная боль, потливость, депрессия). С прекращением лечения указанные явления проходят.

Агонисты релизинг-гормонов в

отличие от антигондотропинов не влияют на липиды сыворотки крови и не вызывают сдвига системы гемостаза в сторону гиперкоагуляции. Поэтому наличие варикозной болезни не является противопоказанием к применению релизинг-гормонов. Оправдано применение золадекса при сочетании эндометриоза и миомы матки. Лечение золадексом может быть продолжено назначением ОПК, депо-провера и других прогестагенов.

Золадекс не следует применять при отсутствии гиперэстрогении и повышенном содержании прогестерона, т.е. при первичной резистентности к гормонотерапии.

При распространенном эндометриозе в анатомическую стадию заболевания, когда процесс распространился на смежные органы и вызвал их деформацию (стенозирование кишки, мочеочников), применять золадекс нецелесообразно. Однако заслуживают внимания наблюдения сочетанного применения золадекса с антиоксидантами (пикногенолом и окситивой). Пикногенол является наиболее сильнодействующим антиоксидантом растительного происхождения. Его активность примерно в 20 раз сильнее витамина С и в 50 раз - витамина Е. Пикногенол оказывает действие на соединительную ткань и за счет восстановления коллагена повышаются тургор кожи, подвижность суставов, эластичность артерий и капилляров.

Мы наблюдали трех больных с тяжелой формой распространенного эндометриоза, когда стенозирование дистального отдела толстой кишки за счет поражения её эндометриозом диктовало необходимость хирургического лечения. Однако по ряду причин больные просили отложить операцию. Этим больным был применен золадекс с пикногенолом и окситивой (комплекс витаминов А, С, Е и минералов). Каково же было наше удивление, когда наступило некоторое увеличение просвета толстой кишки, прекратились боли и нормализовалась работа кишечника.

Несколько добавлений к разде-

лу о гормональной терапии.

1. Под влиянием длительного применения гормональных препаратов нарушаются реологические и коагуляционные свойства крови. В большей степени это имеет место в пожилом возрасте. Указанные изменения могут привести к ухудшению микроциркуляции, снижению транспортной функции крови и, в конечном итоге, к ухудшению оксигенации тканей, что играет немаловажную роль в развитии гипоксического синдрома. Поэтому в комплексное лечение больных эндометриозом необходимо включать ГБО и антиоксиданты (токоферол-ацетат, унитиол с аскорбиновой кислотой, тиосульфат натрия, олифен, пикногенол (picnogenol), максогенол (maxogenol), окситива (oxitiva) и др.) и антигипоксанты типа амтизола и др. Кроме того, с целью предотвращения отрицательного влияния длительной гормональной терапии на реологические свойства крови и микроциркуляцию больным следует назначать трентал (пентоксифилин) внутрь по 1 драже (0.1 г) 3 раза в день в течение 2 недель и в дальнейшем по 1 драже 2 раза в день после еды.

Особого внимания заслуживает лечение больных эндометриозом, страдающих варикозной болезнью ног и вен малого таза при синдроме Аллена-Мастерса. Применение гормональных препаратов этим больным, как правило, приводит к обострению варикозной болезни. Поэтому приходится назначать детралекс по 1 табл. 2 раза в день во время еды. При обострении процесса (усилении болей по ходу вен, появлении отека) доза препарата может быть увеличена до 3-4 таблеток. Таким больным целесообразно проводить гирудотерапию интравагинально.

2. Обязательно учитывать индивидуальную переносимость препаратов. касается ли это анаболического действия, диспептических проявлений, угнетения настроения и снижения работоспособности, либидо и др. Необходимо подобрать препараты, наиболее подходящие для данной больной. Диспептические проявления хорошо снимаются назна-

чением внутрь тералена, церукала, пикногена, натуральной папайи и др.

3. Длительным применением гормональных препаратов и увеличением их дозы у многих пациенток удается добиться уменьшения болей и других клинических проявлений эндометриоза. Однако это далеко не всегда предотвращает пролиферацию эндометриоза в другие органы и ткани. Ответственность за пролиферативные процессы несут антиоксидантная система и система интерферона. Кроме того, могут появляться и нарастать неврологические и психоневрологические нарушения.

Одна из наших пациенток (И.), начиная с 30-летнего возраста в течение 17 лет с небольшими перерывами принимала инфекундин, затем - бисекурин, нон-овлон и другие препараты. Боли у неё в период лечения уменьшались, поддерживалась работоспособность, однако развились стенозирование ректо-сигмоидного отдела толстой кишки, астено-ипохондрический синдром с выраженной депрессией, тяжёлый дисбактериоз кишечника и поливалентная аллергия. Пришлось изменить тактику лечения: оперировать больную (экстирпация матки с резекцией яичников, выделение из рубцов нижних отделов мочеточников и резекция ректо-сигмоидного отдела толстой кишки). Таким образом, хирургическим путем удалось предотвратить кишечную непроходимость и развитие двустороннего гидроуретеронефроза. Однако по поводу психоневрологических нарушений потребовалось лечение в течение двух лет.

При наличии рубцово-инfiltrативных изменений в боковых параметриях, что обычно наблюдается при эндометриозе яичников, необходимо до начала гормональной терапии обследовать состояние мочевого системы (изотопная ренография, выделительная или ретроградная урография). Обнаружение стенозирования нижних отделов мочеточника(ов) диктует необходимость начала лечения с операции (уретеролиз или пересадка мочеточника). Если мочевая система не

обследована до начала гормональной терапии, то сделать это нужно в процессе консервативного лечения.

4. При наличии противопоказаний к длительной гормональной терапии (язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки, хронический холецистит или холецистопанкреатит также вне обострения или другая соматическая патология) лечение приходится проводить прерывистыми короткими курсами (по 3-4 цикла) с интервалами в 2-3-4 цикла с обязательным поддержанием функции больных органов. Для защиты слизистой оболочки желудка в процессе гормональной терапии назначают альмагель, фосфолугель, вентрисол. Кроме того, следует помнить о применении ранитидина, раниберла, маалокса, натуральной папайи и других препаратов, назначение которых целесообразно согласовать с гастроэнтерологом. У ряда больных приходится переходить на парентеральное введение препаратов (депо-провера, ОПК или др.).

5. Непереносимость гормональных препаратов может быть компенсирована рефлексотерапией.

6. Иммуномодулирующая терапия. Для поддержания системы интерферонов хорошо зарекомендовал себя индуктор интерферона циклоферон. Перед его применением определяются интерфероновый статус и функциональная активность НК-клеток. Препарат выпускается в виде 12.5% стерильного раствора в ампулах по 2.0 мл и содержит 250 мг активного вещества. Вводится с первого дня менструального цикла внутримышечно; 10 инъекций по схеме С.А.Селькова и М.И.Ярмолинской: первые 5 инъекций в 1, 2, 4, 6 и 8-й дни цикла, следующие 5 инъекций – после двухнедельного перерыва 1 раз в день с теми же интервалами. Циклоферон применяют после хирургического лечения в качестве монотерапии и в сочетании с антигонадотропинами, золадексом, прогестагенами (оргаметрил, норколут и др.). При низкой лейкоцитарной продукции интерферонов α/β и γ *in vitro* (менее 50 ЕД/мл) пациенткам вводят рефе-

рон(человеческий рекомбинантный интерферон α_2) производства НПО "Вектор" – 5 внутримышечных инъекций по 1 x 10⁶ ЕД через день с первого дня менструального цикла в качестве заместительной интерферонотерапии.

Эффективность проводимого лечения оценивается клинически путем изучения цитотоксической активности НК-клеток и показателей интерферонового статуса (Ярмолинская М.И., 1997).

Таким образом, циклоферон применяется не вслепую, а под строгим лабораторным контролем. Подобный подход следует распространить и на другие иммуномодуляторы (тимоген, тималин, Т-активин и др.).

Хорошим иммуномодулирующим действием обладает спленин. Препарат вводят внутримышечно по 2 мл 1 раз в день ежедневно или через день, № 20. Кроме того, спленин поддерживает детоксикационную функцию печени.

Левамизол (декарис) обладает свойствами, сходными с тимопэтинами – гормонами тимуса. По мнению М.Д. Машковского (1985) препарат способен усилить слабую реакцию клеточного иммунитета, ослабить сильную и не действует на нормальную. Иммуномодулирующее действие достигается небольшими дозами левамизола (Старцева Н.В. и др., 1985) – по 18-20 мг 1 раз в день в течение трех дней. Трехдневные приемы повторяют 4 раза с 4-дневными интервалами. Практически лучше пользоваться детскими таблетками, содержащими по 50 мг. Таковую таблетку легче разделить для получения 18-20 мг.

Иммуномодулирующее действие может быть достигнуто стимуляцией функции вилочковой железы физиопроцедурами аппаратом "Ундатерм" № 10. Ультрафиолетовое и внутрисосудистое лазерное облучение крови, гипербарическая оксигенация также поддерживают функцию иммунной системы.

7. В комплексное лечение целесообразно включать БЛОК (внутрисосудистое лазерное об-

лучение крови). Известно противовоспалительное, десенсибилизирующее и анальгезирующее действие лазеротерапии, её возможности стимуляции регенерации тканей, улучшения микроциркуляции, трофики и реологических свойств крови, активизации фагоцитоза и иммуномодуляции. Этот метод можно применять больным с поливалентной аллергией. Ультрафиолетовое облучение крови (УФО) несколько уступает БЛОК по спектру лечебного воздействия. Тем не менее оно успешно применяется в комплексном лечении больных эндометриозом.

8. Рассасывающая терапия проводится без тепловых процедур и включает тиосульфат натрия в виде микроклизм с 1% раствором или электрофорез. Перед процедурой больной ставит микроклизму - 50 мл 3% раствора препарата. При распространенном эндометриозе 30% раствор тиосульфата натрия вводится внутривенно по 10.0 мл через день, N 15-20. Фонофорез с биокортаном и магнитотерапия позволяют купировать боли и способствуют рассасыванию воспалительного процесса вокруг очагов эндометриоза.

Из биогенных стимуляторов мы отдаем предпочтение солкосерилу и актовегину, лишенным антигенных свойств.

9. Существенное значение в комплексном лечении больных эндометриозом имеют радоновые воды. Их применяют в виде общих ванн, влагалитических орошений и кишечных микроклизм. Концентрация радона от 36-40 до 180-200 Мки/л, температура воды +36°C. Радоновые воды способствуют нормализации гормональной функции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, благоприятно влияют на функцию ЦНС и способствуют устранению неврологических проявлений и последствий эндометриоза (Луговая Л.П. и др., 1987). Аналогичным действием обладают и йод-бромные воды [10].

Важным преимуществом радоновых вод является снижение аллергической готовности организма (десенсибилизирующее дей-

ствие) и возможность применять их как самостоятельно, так и с гормональными препаратами, преформированными физическими факторами и другими компонентами комплексного лечения. В условиях стационара можно рекомендовать радоново-масляные аппликации.

10. Хорошее анальгезирующее, спазмолитическое и противовоспалительное действие оказывает лечение постоянным и переменным магнитным полем.

Особого внимания заслуживает вопрос об устранении психоневрологических проявлений и последствий эндометриоза. Необходимо контакт гинекологов с невропатологами и психоневрологами. Последних нужно ознакомить с особенностями клиники эндометриоза. Из нейролептиков мы отдаем предпочтение тералену и френолону, а также неулетилу (нейролептик с активизирующим компонентом). Тревога и беспокойство устраняются назначением дневных транквилизаторов (анселан или рудотель), которые не вызывают миорелаксации и слабости. Еще лучше зарекомендовал себя леривон (Lerivon).

Если консервативное лечение оказывается неэффективным, обнаружено стенозирование мочеочника(ов) или сужение просвета кишки, ставится вопрос о хирургическом вмешательстве расценивается нами как важный компонент комплексного лечения.

Но об этом в следующий раз.

Литература.

1. Баранов А.Н. Клинико-диагностическое и прогностическое значение метода дерматоглифики при некоторых гинекологических заболеваниях: Автореф. дис...канд. мед. наук.-СПб, 1992.
2. Онкологические аспекты ановуляции.-Под ред. Я.В.Бохмана.-Псков, 1980.
3. Браке Ж.Н. Теоретические предпосылки изучения морфологического субстрата иммунологических сдвигов в яичниках при опухолях молочной железы и

матки//Иммунология в клинической практике.-Рига, 1976.-С.77-81.

4. Варданян Л.Х., Пшеничникова Т.Я., Волков Н.И. Иммунологические аспекты наружного генитального эндометриоза//Акушерство и гинекология. -1992.-№ 2.-С.6-9.

5. Коршунов М.Ю. Бесплодие при малых формах эндометриоза : Автореф. дис...канд. мед. наук.-СПб, 1993.

6. Лищук В.Д. Клинико-морфологические особенности эндометриоза яичников в прогностическом аспекте : Автореф.дис...канд.мед.наук.-Л., 1993.

7. Луговая Л.П., Баскаков В.П., Гурьев А.В. и др. Применение радоновых вод в комплексном лечении больных генитальным эндометриозом.-Пятигорск, 1987.

8. Пазычев А.А. Диагностическое значение показателей системы перекисного окисления липидов и циклических нуклеотидов при эндометриозе яичников: Автореф. дис...канд. мед.наук.-СПб, 1996.

9. Старцева Н.В., Баскаков В.П., Шевцов М.В., Кеворков Н.Н. Использование левамизола в комплексном лечении больных эндометриозом//Акушерство и гинекология.-1985.-№ 11.-С. 47-50.

10. Старцева Н.В. Дифференцированная терапия больных эндометриозом с учетом клинико-гормонально-иммунологических аспектов : Автореф. дис...докт.мед.наук.-Пермь, 1994.

11. Cohen M.R. Laparoscopy in diagnosis and menagement of endometriosis//I.Reprod.med.-1982.-vol.27, № 5.-p.240-242.

12. Машковский М.Д. Лекарственные средства.-Ч. 2.-М:Медицина, 1985.

М.В. ШВЕЦОВ, Н.В. СТАРЦЕВА
МУЗ «Женская консультация № 1»
Свердловского района,
Кафедра акушерства и гинекологии
педиатрического факультета ПГМА,
Пермь

ПСИХОТЕРАПИЯ У ЖЕНЩИН С УГРОЗОЙ НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Проведены телесно-ориентированная терапия и психосоматическое исследование у 100 беременных женщин с невынашиванием беременности. После 1-4 занятий у пациенток исчезали все или большая часть предъявленных на первом занятии жалоб. 99% женщин родили в срок. Высказывается мнение, что патология беременности может быть адекватно понята и устранена нетрадиционными медицинскими подходами. Очевидно, что психосоциальные и поведенческие факторы вносят вклад в состояние здоровья. Проводимая терапия, которая фокусирует внимание прежде всего на пациентках, позволяет успешно решать некоторые вопросы акушерской практики.

Журнал
акушерства
и женских
болезней



МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Наша работа выполнена в условиях женской консультации. Под наблюдением находились 100 беременных с угрозой невынашивания в сроках от 10 до 37 недель беременности. В начале и конце курса терапии применяли психологическое тестирование по шкале Спилбергера-Ханина и тест нервно-психического напряжения [1]. Статистическую обработку проводили с использованием непараметрического критерия Вилкоксона-Манна-Уитни [8]. У этих же пациентов проводили психосоматическое исследование, базирующееся на теоретических и практических построениях школы телесноориентированной психотерапии А. Лоуэна [9,10]. Проводимый на первом занятии опрос включал выявление мышечных зажимов и главным образом постоянного или частого напряжения (втягивания) живота и их связи с такими неблагоприятными для беременных признаками, как тревога и страх, боли или напряжения внизу живота, пояснице, головные боли, запоры, нарушения сна на момент визита, а также (анамнестически) болезненные месячные и отсутствие полового оргазма. Результаты опроса выражали в процентном отношении от общего числа наблюдений. Статистическую обработку проводили с помощью критерия Стьюдента по оценке разности между долями [5]. Психотерапия включала комплекс средств; когнитивную, позитивную и гештальт-терапию в течение первого занятия [6], эриксоновский гипноз (два-четыре занятия), телесно-ориентированную терапию (два-четыре занятия) в виде расслабляющей гим-

настики с элементами хатха-йоги [7].

Важное значение имеет проводимая на первом занятии разговорная терапия, где пациентке напоминают забытый основной принцип медицины: в большинстве случаев тело лечит себя само. Цитируются наблюдения А. Лоуэна; «Многие люди «живут» в своих головах и очень плохо осознают, что происходит ниже шеи... Напряженные области холодны и относительно безжизненны. Мы описываем эти области как «мертвые» и просто считаем, что это части тела, с которыми потерян контакт... Признаком жизненности - это контакт со всем в области чувственного восприятия внутри и вокруг нас. Это нечто иное, чем знание, которое есть прежде интеллектуальная, чем воспринимающая активность» [10]. Для терапевта школы А. Лоуэна напряженный живот - это выражение реакции страха, а боль - зеркало перенапряжений в организме. «Втянутому животу мы приписываем сексуальные торможения... Анализ неосознаваемых конфликтов, освобождение угнетенных чувств и разрешение перенапряжений мышц и блокировок повышает способность радоваться жизни» [10].

Поэтому важнейшее требование терапии («выпустить живот») противоречит представлению женщин о правильной позе и хорошей фигуре. Это их особенно огорчает, когда рекомендуется продолжить подобную практику и после рождения ребенка.

У пациентов с резко выраженными симптомами, со сложными семейными проблемами, низким социальным статусом, одиноких проводили 1-3 сеанса эриксонов-

ского гипноза, включая схему «тройной спирали» [3]. У большей части беременных на втором-четвертом занятии длительностью один час каждое проводили обучение телесно-ориентированной терапии с элементами хатха-йоги [7] при обязательном контроле артериального давления до и после занятия с помощью осциллометрического прибора фирмы «Омрон». Измерение производили не ранее, чем через 10-15 минут от начала занятия и через 1-5 минут после его окончания. Женщинам рекомендовали выполнять упражнения ежедневно в течение 3-5 минут при условии хорошего самочувствия.

Гемодинамические показатели обрабатывали с помощью критерия Стьюдента [8].

Ведущими симптомами у беременных были боли внизу живота и пояснице, повышение возбудимости матки, нарушение сна, головные боли, раздражительность, тревога и страх, в том числе родов. У большей части они появились во время беременности, но нередко невротические признаки отмечались и до нее.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У беременных к середине или концу курса лечения исчезали большинство или все жалобы, предъявленные на первом занятии. Психологические тесты выявили статистически достоверное снижение личностной тревожности и нервно-психического напряжения ($p < 0,05$).

Результаты исследования гемодинамических показателей представлены в таблице 1, из которой видно, что средние показатели артериального давления до и после расслабляющей гимнастики практически не различаются.

Владея методами регуляции боли и настроения, беременные чувствовали себя уверенней, не испытывали страха перед родами.

Положительный опыт, с которым беременные знакомятся через рассказы о наших бывших пациентках, однако, не всегда

служит вдохновляющим примером для собственных занятий. Депрессия, отсутствие интереса к семье, к жизни, работе нередко делают их «плывущими по течению», оставляя беззащитными по отношению к болезни. И здесь очень полезной бывает вся система установок, теоретических и практических, телесноориентированной терапии А.Лоуэна [9,10]. В конце первого сеанса пациенты обучаются специальной стойке с рекомендацией соблюдать ее в течение 15-30 минут ежедневно, включая ожидание на остановках транспорта. Она позволяет разгрузить позвоночник: центр тяжести тела перемещается с поясницы на колени. После этого исчезают не только тяжесть и боли в позвоночнике, но и запоры, как один из признаков депрессии и тревоги [2]. Иногда одной встречи с пациенткой бывает достаточно для решения многомесячных проблем.

Из обследованных и леченных нами женщин 99% родили в срок. У одной беременной, страдавшей в течение нескольких лет бесплодием вследствие эндометриоза, роды живым ребенком произошли на 36-37-й неделе.

Результаты психосоматического исследования представлены в таблице 2, из которой видно, что постоянное напряжение живота (65% обследованных) является предвестником таких симптомов неблагополучия в здоровье, как головные боли, болезненные месячные, отсутствие полового оргазма. Нам не удалось выявить достоверных отличий частоты других неблагоприятных признаков у женщин с напряженным или расслабленным животом ($P > 0,05$).

Исследование перенапряжений живота было анамнестическим, хотя некоторые беременные отмечали его напряженность и в сроках 10-20 недель. Стремление напрягать живот нисходит к детству и юности, когда поиски красоты привлекали девочек в различные полупрофессиональные танцевальные кружки, спортивные секции, которые ранее посещали 74% беременных. Из них 85,1% постоянно напрягали жи-

вот в течение жизни до визита к психотерапевту. У двух беременных, обладательниц втянутого живота («живот-панцирь»), в анамнезе отмечены замершие беременности.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Таким образом, представленные данные позволяют высказать мнение, что патология беременности, в частности, угроза невынашивания, может быть адекватно понята и устранена нетрадиционными медицинскими подходами. Очевидно, что психосоциальные и поведенческие факторы вносят вклад в состояние здоровья. Проводимая нами когнитивно-поведенческая терапия, которая фокусирует внимание прежде всего на пациентке, а не на его симптомах, позволяет успешно решать некоторые проблемы.

Психосоматическое исследование показало, что среди беременных с симптомами невынашивания преобладают женщины, которые до беременности имели альгоменорею, аноргазмию и постоянное напряжение живота.

Считаем уместным высказать суждение, что телесно-ориентированная психотерапия - самый короткий путь к достижению центра своего «Я», по крайней мере, при ведении беременности в условиях женской консультации. Для некоторых женщин беременность стала сладостным периодом в жизни. Ценность данного психотерапевтического подхода и в том, что пациент обучается самостоятельно решать некоторые проблемы здоровья, существенно снижая затраты здравоохранения на оказание стационарной врачебной помощи. Телесно-ориентированный подход к расслабляющей терапии, с которой женщина знакомится впервые во время беременности, может оказать положительное влияние на здоровье в послеродовом периоде и при грудном вскармливании. Известно, что аллергические проявления грудного ребенка тесно связаны с невротическими реакциями матери [11]. Эффективное психотерапевтическое обучение беременных - это и психопрофи-

Гемодинамические показатели у беременных на фоне занятий расслабляющей гимнастикой (M±m)*

Таблица 1

Первое занятие					
До начала			После окончания		
СД	ДД	ПД	СД	ДД	ДД
108.0	66.1	41.9	107.0	66.1	41.3
±3.3	±1.6	±2.0	±2.5	±1.8	±1.2

Второе занятие					
До начала			После окончания		
СД	ДД	ПД	СД	ДД	ДД
107.0	65.4	41.5	109.0	66.8	42.5
±3.8	±3.1	±2.2	±4.2	±3.4	±2.0

* - результаты представлены в виде средней арифметической и ее стандартной ошибки, рассчитанных с помощью пакета статистических программ DIASTA (версия пакета STADIA. МГУ, Россия) для ПК IBM [9].

СД - систолическое давление; ДД - диастолическое давление; ПД - пульсовое давление.

Между всеми группами наблюдений различия статистически недостоверны.

Выраженность симптоматики у беременных в зависимости от тонуса мышц живота

Таблица 2

№	Болезненные проявления (постоянные или частые)	Сравнимые группы беременных (частота симптомов в процентах)		Достоверность различий, p
		Напрягавшие живот до беременности	Расслаблявшие живот до беременности	
1	Тревога, страхи	64.6	35.4	-
2	Боли внизу живота	66.7	33.3	-
3	Боли в пояснице	56.8	43.2	-
4	Головные боли	75.0	25.0	*
5	Нарушение сна	58.6	41.4	-
6	Запоры	78.6	21.4	-
7	Болезненные месячные	77.3	22.7	*
8	Отсутствие оргазма	88.2	11.8	**

* p < 0.05

** p < 0.001

- p > 0.05

лактическая работа с новорожденными.

Литература.

1. Абрамченко В.В. Современные методы подготовки беременных к родам. С-Пб. 1991. 256 с.

2. Гельгорн Э., Луфборроу Дж. Эмоции и эмоциональные расстройства. М., Мир, 1966. 672 с.

3. Горин С.А. А вы пробовали гипноз? Москва, 1994. 192 с.

4. Дмитриев И.А., Могендович М.Р.,

Старицын А.С. Моторно-висцеральные рефлекс в невропатологии и психиатрии// Моторно-висцеральные координации и их нарушения. Пермь, 1969. С.163-185.

5. Лакин Г.Ф. Биометрия. М. Высшая школа, 1990. 352 с.

6. Перлз Ф., Гудмен П., Хефферлин Р. Практикум по гештальт-терапии. С-Пб, изд. «Петербург-XXI век». 1995. 448 с.

7. Тобиас М., Стюарт М. Растягивайся и расслабляйся. М., Ф и С., 1994. 160 с.

8. Тюрин Ю.Н., Макаров А.А. Анализ данных на компьютере. М., Финансы и

статистика, ИНФРА-М, 1995.384 с.

9. Lowen A. Bioenergetik. Therapie der Seele durch Arbeit mit dem Koerper. Rowohit Taschenbuch Verlag GmbH. 1984. 304 S.

10. Lowen A. &L. Bioenergetik fuer Jeden.- Goldman Verlag, 1993. 144 S.

11. Yamamoto K., Tsutsumi Y., Iga T., Ikegami N., Ikeda T., Yanagisawa J., Shirakura K. Allergic diseases in children and neurotic disposition of their mothers// Abstracts of 12th World Congress of Psychosomatic Medicine. Bern/Switzerland, 1993. P. 312.

**Обсуждаются результаты 80
симультантных операций у
онкогинекологических
больных.
Предлагается вариант
классификации симультантных
операций в гинекологии.**

В настоящее время во всем мире наблюдается отчетливая тенденция к увеличению продолжительности жизни. В связи с этим значительно возросло число больных, страдающих несколькими заболеваниями, которые требуют хирургического лечения. По данным ВОЗ число таких больных составляет 20-30%, причем среди них до 45% составляют женщины [2].

С развитием хирургической и анестезиологической техники стало возможным расширение объема оперативных вмешательств и выполнения двух и более операций одновременно. Такие операции получили название симультантных. Их частота достигает 2.1% от всех выполняемых хирургических вмешательств и 3.5% от числа всех больных [1]. Следует отметить, что в современной хирургической практике основными операциями у женщин до сих пор являются вмешательства на органах брюшной полости, а симультантным этапом - гинекологические операции [4].

Начиная с конца 1980-х годов в литературе стали появляться статьи о симультантных операциях в гинекологии. Однако, до настоящего времени в доступной нам литературе нет достаточно полных ответов на встающие перед хирургом вопросы: отсутствует научная концепция целесообразности, эффективности и безопасности плановых симультантных операций; не разработаны показания, противопоказания и условия их выполнения; требуется изучения вопрос объема необходимого обследования больных перед операцией и тактика их послеоперационного ведения, отсутствует классификация симультантных операций [2, 3]. Меньше всего изучено одновремен-

ное выполнение операций по поводу злокачественного процесса женских гениталий в сочетании с хирургической патологией.

Успехи современной онкогинекологии позволяют добиться хороших показателей в лечении больных и значительно продлить их жизнь. Это заставляет принимать в расчет и сопутствующую хроническую хирургическую патологию, способную в последующем повлиять на течение заболевания и эффективность терапевтических мероприятий.

Нами была принята программа изучения возможности выполнения симультантных хирургических вмешательств при онкологических заболеваниях внутренних половых органов и синхронной хирургической патологии.

Материалом для исследования послужили сведения о 80 симультантных операциях, выполненных в гинекологическом, радиологическом отделениях и в отделениях абдоминальной и эндоскопической хирургии ГВКГ им. Н.Н.Бурденко в 1991-1995 г.г. Онкогинекологическая патология была представлена раком тела (15 больных) и шейки матки (22), раком яичников (31); хирургическая - заболеваниями передней брюшной стенки (грыжи белой линии живота, пупочные и вентральные грыжи, кисты урахуса - всего 18); органов брюшной полости (калькулезный холецистит - 22, хронический аппендицит - 10); других органов (узловой зоб - 6, рак молочной железы - 12, фибroadенома молочной железы - 4). Следует отметить, что в некоторых случаях симультантные операции у онкогинекологических больных выполнялись по поводу синхронных раков (рак почки - 1, рак желудка - 2, рак толстой и тонкой кишки -

Объем хирургического вмешательства	Экстирпация матки	Надвлагалищная ампутация матки	Удаление придатков матки	Всего
Герниопластика	5	3	10	18
Удаление кисты урахуса	—	1	1	2
Холецистэктомия	18	4	—	22
Резекция желудка	1*	—	1*	2
Резекция толстой кишки	—	2*	—	2
Резекция тонкой кишки	—	1*	—	1
Аппендэктомия	7	3	—	10
Нефрэктомия	—	1	—	1
Мастэктомия	—	12	—	12
Секторальная резекция молочной железы	2	2	—	4
Струмэктомия	4	2	—	6
Всего	37	31	12	80

* - гистологически подтверждено наличие синхронного рака.

3).

Объем хирургического вмешательства по поводу онкогинекологической патологии представлен 3 типами операций: экстирпация матки с придатками (рак шейки и тела матки - 37), надвлагалищная ампутация матки с придатками (рак яичников, рак молочной железы - 31) и удаление опухолевых масс (рак яичников - 12).

Нами были проведены исследования контрольных групп больных при выполнении у них одной из хирургических операций. В контрольные группы были включены больные с выполненными холецистэктомиями - 25; аппендэктомиями - 20; мастэктомиями - 15; струмэктомиями - 10.

Отдельную группу (56 наблюдений) составили больные с выполненными гинекологическими операциями на фоне не оперированного калькулезного холецистита (таблица).

Все операции выполнены традиционными доступами с участием в составе операционной бригады абдоминального хирурга.

Наиболее часто симультанные операции выполнялись по поводу рака гениталий в сочетании с холецистэктомией по поводу калькулезного холецистита, аппендэктомией (по поводу вторичного аппендицита) и струмэктомией.

Существовала еще одна значительная группа симультанных операций - сочетание мастэктомии по поводу рака молочной железы и надвлагалищной ампутацией матки с придатками (как этап лечения).

В основной и контрольной группах исследовались следующие показатели: интраоперационные осложнения при выполнении определенного объема операции, время выполнения операции, особенности анестезиологического пособия, осложнения послеоперационного периода, время снятия швов.

Несмотря на расширенный объем хирургических вмешательств сама операция, наркоз и послеоперационный период у группы больных, перенесших симультанные операции, протекал гладко.

Послеоперационные осложнения в основной группе не превышали их уровень при выполнении отдельных операций, входящих в объем симультанных (нагноение послеоперационной раны - 2 или 2.5%, парез кишечника - 4 или 5%). Следует отметить, что в послеоперационном периоде после симультанных операций не отмечено повторных хирургических вмешательств и летальных исходов. Это во многом совпадает с данными других авторов, отмечавших незначительный уровень

осложнений после симультанного оперативного вмешательства - 2.1%. При этом послеоперационная летальность составила 1.1% [1].

Напротив, в группе больных с наличием хронического калькулезного холецистита, но не выполненной холецистэктомией, в послеоперационном периоде у 16 (28.6%) больных отмечено обострение этого заболевания. Что потребовало проведения интенсивной терапии, а у 4 (7.1%) пациенток была выполнена экстренная холецистэктомия.

Средняя продолжительность лечения не отличалась от контрольных групп по нозологическим единицам и объему операций. Клинические данные и лабораторные исследования показывают, что выполнение симультанных операций по поводу онкогинекологической и синхронной хирургической патологии значительно не влияет на основные жизненные функции организма.

Полученный практический опыт позволил выработать показания, противопоказания и условия выполнения симультанных операций, их рабочую классификацию, очередность этапов хирургического вмешательства. Показанием к выполнению симультанного хирургического вмешательства при раке гениталий служит наличие синхронного хирур-

гического заболевания, требующего хирургического лечения.

Возможность выполнения симультанного хирургического вмешательства по поводу онкогинекологической и синхронной хирургической патологии определяется следующими критериями:

1. Характером онкогинекологической патологии: видом рака, степенью распространенности процесса,отяажающими факторами (асцит, поражение смежных органов).

2. Характером синхронной хирургической патологии, его локализацией, предполагаемым объемом операции.

3. Степенью опасности для больной в раннем послеоперационном периоде после гинекологической операции при отказе от выполнения хирургического этапа симультанной операции (возможностью обострения хирургического патологического процесса).

4. Объективным состоянием больной перед операцией: тяжестью течения опухолевого процесса, сопутствующей соматической патологией.

Условия выполнения симультанного хирургического вмешательства:

1. Наличие операбельного рака тела и/или шейки матки.

2. Наличие рака яичников в стадии, позволяющей выполнить радикальный объем операции или позволяющей убрать практически все опухолевые массы.

3. Наличие подготовленной для выполнения предполагаемого объема операции бригады в составе гинеколога и хирурга.

4. Возможность оказания адекватного анестезиологического пособия.

Нами предлагается вариант классификации симультаных хирургических вмешательств в гинекологии.

Классификация симультаных операций в гинекологии

(по локализации сопутствующей хирургической патологии)

1. В зоне операционного разреза для выполнения гине-

кологической операции абдоминальным доступом. Попутное выполнение хирургической операции (хирургическая патология локализуется в месте выполнения лапаротомного разреза) - вентральные грыжи, грыжи белой линии живота, пупочные грыжи, кисты урахуса и т.д.).

2. В пределах брюшной полости (при выполнении гинекологической операции абдоминальным доступом). Выполнение хирургического вмешательства на органах брюшной полости из основного или дополнительного абдоминального разреза (холецистэктомия, резекция желудка, аппендэктомия и т.д.).

3. В других областях тела с необходимостью дополнительного операционного разреза (струмэктомия, нефрэктомия, мастэктомия и т.д.):

- при выполнении гинекологической операции абдоминальным доступом;

- при выполнении гинекологической операции влагалищным доступом.

Исходя из предлагаемой классификации симультаных операций можно рассмотреть выполнения этапов симультанного хирургического вмешательства, очередность которой определяется несколькими принципами:

1. В первой группе операций (их можно назвать попутными) - выполнение хирургического компонента зависит от характера хирургической патологии (устранение грыжи - на заключительном этапе, удаление кисты урахуса - на первом этапе).

2. Во второй группе ведущим является:

- способ выполнения хирургического вмешательства (лапароскопическая операция выполняется в первую очередь);

- оценка конкретной хирургической ситуацией после начала операции (вероятность и характер интраоперационных осложнений хирургического этапа и их возможность повлиять на отмену основной гинекологической операции).

3. В третьей группе ведущим является характер синхронной хирургической патологии, вероятность и характер интраоперационных осложнений хирургического этапа и их возможность повлиять на отмену основной гинекологической операции.

В заключение следует еще раз подчеркнуть, что симультаные операции 2-й и 3-й группы, согласно представленной классификации, относятся к разряду операций повышенной сложности и должны выполняться подготовленными специалистами: гинекологами и хирургами в условиях многопрофильного учреждения.

Литература.

1. Кошчер И.И., Максимова А.Б., Солдатов В.С., Балаева Г.В., Лысенко О.В., Ванцян Л.А., Заваруев В.Н., Третьяков Э.М., Барашкова Н.Б., Баранова Т.И., Слободчикова Р.Н., Садыкова Е.В. Симультаные операции в онкохирургии и онкогинекологии // - Актуальные проблемы современной онкологии. - Томск. - 1991. - Вып. 8. - С. 263-268.
2. Кудрявцев Ю.Г. Патогенетические аспекты развития сочетанной хирургической патологии у гинекологических больных // - Материалы конференции «Организация и оказание специализированной акушерско-гинекологической помощи женщинам-военнослужащим и членам семей военнослужащих ВС РФ. Регуляция репродуктивной функции женщин. Вопросы планирования семьи.» - С.-Пб. - 1994.
3. Кудрявцев Ю.Г. Сочетанная хирургическая патология у женщин // - Тезисы докладов научно-практической конференции 13 ноября 1997 г «Возможности и перспективы совершенствования диагностики и лечения в клинической практике». - М. - 1997. - С. 47-48.
4. Пашкевич В.И., Кудрявцев Ю.Г., Абашинов В.Г. Simultaneous operations of gynaecological patients // - Тезисы докладов European Association of Gynaecologists and Obstetricians 6-th Meeting. - М. - 1991.

Е.Ф. КИРА, Ю.В. ЦВЕЛЕВ,
И.Б. КАПЛУН,
В.М. ЖИРНОВОЙ, С.В. ДИВИН

Кафедра акушерства и гинекологии,
кафедра военно-полевой хирургии
Военно-медицинской академии,
Санкт-Петербург

РЕДКИЕ СЛУЧАИ СОЧЕТАННЫХ ОГНЕСТРЕЛЬНЫХ РАНЕНИЙ ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ В МИРНОЕ ВРЕМЯ

Огнестрельные ранения женских половых органов относятся к редким случаям не только мирного, но и военного времени [5]. С одной стороны это связано с тем обстоятельством, что участие в боевых действиях у всех народов и во все времена являлось прерогативой мужчин. А с другой – редкость пулевых и осколочных ранений внутренних половых органов вне беременности может быть объяснена анатомическим расположением матки и придатков в глубине малого таза и защищенностью их костями таза [3]. В мировой литературе имеется очень небольшое число публикаций по этому вопросу. Даже в многотомном руководстве «Опыт советской медицины в Великой Отечественной войне 1941-1945 гг.» раздел о сочетанных повреждениях органов брюшной полости и малого таза у женщин отсутствует. В доступной литературе нам удалось найти лишь несколько подобных описаний. Так, И.Ф.Жордания, будучи главным гинекологом Красной Армии (1942 – 1947 гг.), в трудах конференции гинекологов первого Прибалтийского фронта опубликовал 26 случаев ранений мочеполовых органов у женщин, полученных ими в действующей армии в годы Великой Отечественной войны. При этом огнестрельные ранения матки описаны в 4 случаях, но в сочетании с беременностью различных сроков (от 12 до 36 недель). Огнестрельные ранения придатков матки описаны в двух случаях, а огнестрельные повреждения не-

посредственно наружных половых органов и промежности - лишь в одном случае [4].

Тем не менее, несмотря на редкость подобных эпизодов, в каждом конкретном случае они занимают особое место в оказании специализированной медицинской помощи как в военное, так и в мирное время [2]. Поэтому нам представилось целесообразным описать два наблюдения пулевых ранений органов малого таза у женщин.

Наблюдение 1. Пациентка С., 43 лет, доставлена в клинику военно-полевой хирургии Военно-медицинской академии 03.09.1992г. приблизительно через час после огнестрельного ранения верхней трети правого бедра, полученного со слов пострадавшей в результате случайного выстрела.

При поступлении общее состояние пострадавшей средней тяжести, в сознании. Предъявляла жалобы на боли в правом бедре, кровянистые выделения из половых путей. Тоны сердца ясные, ритмичные. Отмечалась тахикардия до 104 уд. в 1 мин. АД 140/80 мм.рт.ст. Дыхание везикулярное. Живот мягкий, безболезненный. Повреждений костей таза не определяется.

Местно: в верхней трети правого бедра по наружной поверхности кзади от большого вертела имеется рана размерами 1.0x0.8 см, округлой формы с «помятым осаднением». Продолжалось незначительное кровотечение. Активные движения в правом голеностопном суставе отсут-

Журнал
акушерства
и женских
болезней



ствовали. При подъеме правой нижней конечности определялась «висячая стопа». Чувствительность по задней поверхности правой нижней конечности снижена.

При внешнем осмотре промежности и наружных половых органов повреждений не выявлено. Из половой щели незначительные кровянистые выделения.

При исследовании в зеркалах: слизистая оболочка влагалища розового цвета. В области нижней трети влагалища по правой и передней стенкам кзади от наружного отверстия уретры имеется подслизистая гематома размерами 6х5 см. Во влагалище умеренное количество (около 10 мл) свежей крови, которая выделяется через наружное отверстие уретры. Шейка матки без видимых патологических изменений. Выделения из цервикального канала слизисто-гнояного характера. При бимануальном исследовании: матка не увеличена, подвижная, безболезненная. Придатки не определяются. Введение катетера в уретру затруднено.

При пальцевом ректальном исследовании: сфинктер в тонусе, нависания, повреждений стенок прямой кишки нет.

На обзорной рентгенограмме таза и левого тазобедренного сустава костные травматические повреждения не определяются. Кнутри и кзади от шейки левой бедренной кости в мягких тканях определяется инородное тело металлической плотности (пуля).

Через полчаса от момента поступления пострадавшей под местной анестезией выполнен лапароцентез - крови из брюшной полости не получено. В брюшную полость введена полихлорвиниловая трубка для продленного наблюдения. Затем под эндотрахеальным наркозом выполнена ниже-средняя лапаротомия, послойно обнажена стенка мочевого пузыря. Внебрюшинно произведена цистостомия, эвакуировано около 400 мл мочи. При ревизии стенок мочевого пузыря повреждений не выявлено. Со сто-

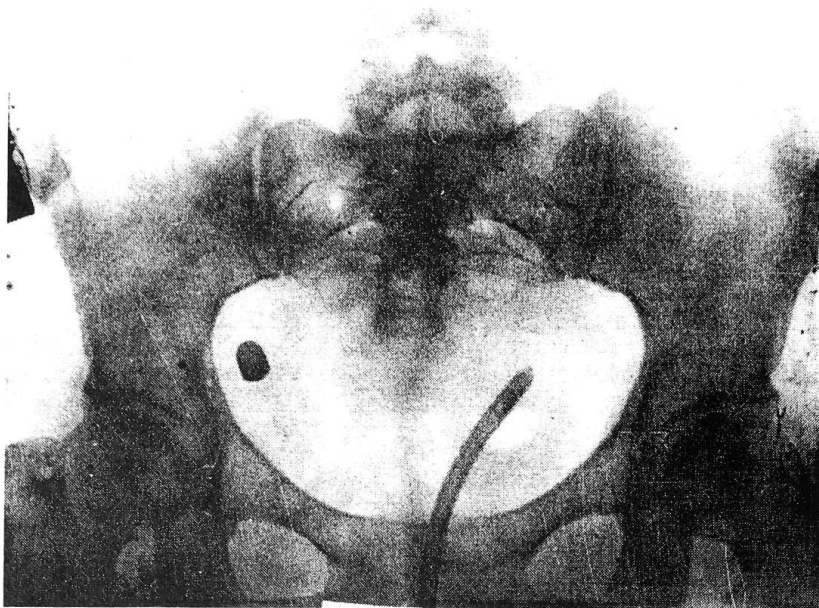


Рис. 1. Рентгенограмма. Справа отчетливо видно инородное металлическое тело - пулю.

роны мочевого пузыря в уретру введен жесткий катетер. Произведена ревизия предпузырной клетчатки. Обнаружена гематома в мышцах диафрагмы таза. Паравезикальная клетчатка дренирована полихлорвиниловыми трубками диаметром 1 см, выведенными через отдельные разрезы в промежности. В мочевом пузыре установлен катетер Фаллея. Через эпицистостому выведен катетер Петцера. Рана мочевого пузыря ушита двухрядным швом. Передняя брюшная стенка послойно ушита наглухо. В мягкие ткани по ходу раневого канала введены антибиотики. Продолжительность операции составила 2 часа 20 минут.

В ближайшем послеоперационном периоде проводилась комплексная антибактериальная, противовоспалительная, обезболивающая, десенсибилизирующая терапия - с положительным эффектом. На третьи сутки пациентка переведена из отделения реанимации в хирургическое отделение, где было продолжено лечение. На четвертые сутки удалены дренажи из малого таза. С пятих суток согласно рекомендациям нейрохирурга в связи с ушибом седалищного нерва справа начата

физиотерапия (электростимуляция, фонофорез с гидрокортизоном в сочетании с 1%-ной никотиновой кислотой, массаж, ЛФК). Послеоперационный период протекал гладко. Швы сняты на 10-е сутки, заживление первичным натяжением. Месячные пришли досрочно на 1 неделю, протекали обычно. Мочеиспускание по постоянному катетеру и через эпицистостому. Трубка из эпицистостомы удалена через 2 недели. На 21-е сутки удален мочевого катетер, восстановилось нормальное мочеиспускание. На фоне проводимой терапии возобновились движения и функции правой стопы. Пациентка выписана на 25-е сутки в удовлетворительном состоянии.

Наблюдение 2. Пациентка Ф., 33 лет, 26.11.1997 г. доставлена в клинику военно-полевой хирургии Военно-медицинской академии машиной «скорой помощи» спустя три с половиной часа после огнестрельного ранения живота. Точные обстоятельства происшествия неизвестны.

При поступлении состояние пострадавшей крайне тяжелое, в сознании. Кожные покровы бледные. АД 110/70 мм.рт.ст. Пульс учащен до 110 уд. в 1 мин. Шоко-



Рис. 2. Рентгенограмма (боковая проекция).

вый индекс Алговера -1. Предполагаемая величина кровопотери составляет до 30% от ОЦК. Частота дыхания 22 в 1 мин. Дыхание над легкими везикулярное. В левой половине живота на 4 см выше передневерхней ости округлая рана размерами 0.8 x 0.5 см с «пояском осаднения», умеренно кровоточащая. Боль в животе интенсивная, отмечаются генерали-

зованные симптомы раздражения брюшины. Активные движения левой нижней конечности в тазобедренном суставе затруднены из-за боли, определяется симптом «прилипшей пятки». Пассивные движения в полном объеме. Чувствительность не нарушена.

При рентгенологическом исследовании малого таза в правой половине его определяется инород-

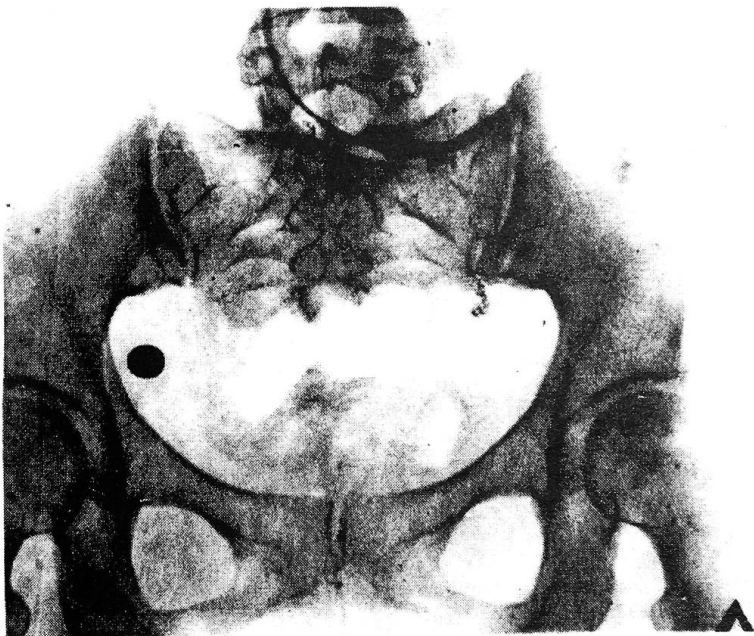


Рис. 3. Рентгенограмма (пояснение — в тексте).

ное тело металлической плотности (пуля) (рис. 1).

На фоне проводимой интенсивной противошоковой терапии пострадавшей через 40 мин. после поступления выполнена нижне-срединная лапаротомия. При ревизии обнаружено: в брюшной полости около 500 мл гемолизированной крови, париетальная брюшина малого таза гиперемирована. Матка нормальных размеров. В области ее дна ближе к левому трубному углу имеется рана размерами 3.5 x 2.5 см, которая является источником кровотечения. Правый яичник размером 3.5 x 4.0 см с множественными кровоизлияниями, имbibирован кровью. Имеется повреждение сосудов ворот правого яичника и его собственной связки. Левые придатки матки не изменены. Произведен временный гемостаз прошиванием раны матки — Х-образными кетгутowymi швами с наложением зажимов на собственную связку правого яичника. При дальнейшей ревизии обнаружено ранение тонкой кишки в двух местах на протяжении 40 см от илеоцекального угла, а также сквозное ранение сигмовидной кишки. Учитывая проникающее ранение матки, сочетающееся с повреждением правых придатков и ранением тонкой и толстой кишок, тяжесть состояния пострадавшей решено произвести надвлагалищную ампутацию матки с правыми придатками, резекцию тонкой кишки в объеме 15 см с формированием анастомоза «бок в бок», а также выведение поврежденного участка сигмовидной кишки в левую подвздошную область в виде двухствольного анууса, что и было сделано. Учитывая признаки серозного перитонита выполнена интубация тонкой кишки зондом Миллера-Эббота. При неоднократном рентгенологическом исследовании малого таза в двух проекциях установлено, что инородное тело (пуля) локализуется в толще ягодичных мышц справа (рис. 2 и 3). Отсутствие повреждений магист-

ральных сосудов и нервов позволило отказаться от поисков пули. Брюшная полость промыта 10 литрами физиологического раствора. Малый таз дренирован полихлорвиниловой трубкой, выведенной через отдельный разрез в правой подвздошной области.

Продолжительность операции составила 7.5 часов. Общая кровопотеря – 1500 мл. В послеоперационном периоде проводилась обезболивающая, антибактериальная, инфузионная терапия, включающая введение противошоковых растворов, препаратов крови и кровезаменителей. Состояние пациентки в течение первых суток после операции оставалось тяжелым, и оценивалось по нормализованной шкале «ВПХ-СГ» [1] как субкомпенсированное состояние. В течение последующих суток на фоне проводимой интенсивной комплексной терапии состояние больной стабилизировалось, и на 4-е сутки она была переведена из отделения реанимации в хирургическое отделение, где была продолжена антибактериальная, противовоспалительная, антианемическая и общеукрепляющая терапия с положительным эффектом. Швы сняты на 9-е сутки, заживление первичным натяжением. Женщина выписана на 14-е сутки в удовлетворительном состоянии. Второй этап операции – восстановление функции сигмовидной кишки – планируется выполнить после полного выздоровления пациентки в плановом порядке.

ВЫВОДЫ

1. Огнестрельные ранения органов брюшной полости не исключают ранения матки и ее придатков, а также близлежащих органов мочевыводящей системы с повреждением мышц тазового дна.

2. Сочетанный характер ранения, инфицированность брюшной полости, комбинация геморагического и травматического шоков требует длительной комплексной терапии больных в условиях реанимационного отделе-

ния с последующей восстановительной и реабилитационной терапией на госпитальном и постгоспитальном этапах.

3. Травматические повреждения матки и придатков приводят к нарушениям специфических функций женского организма (потери репродуктивной и менструальной функций).

Литература.

1. Гуманенко Е.К. // Сочетанные травмы с позиции объективной оценки тяжести травмы: Дис. ...докт. мед. наук. - СПб., 1992. - С.372-395.
2. Цвелев Ю.В. // Организация и оказание специализированной медицинской помощи женщинам при ранениях и травмах // Труды Военно-медицинской академии. - СПб., 1994. - Т.239. - С.183.
3. Бухсбаум Г.Д. // Травмы при беременности. - М.: Медицина. - 1982. - С.125.
4. Жордания И.Ф. // Военный травматизм мочеполовых органов у женщин // Труды конференции гинекологов первого Прибалтийского фронта. - 1944. - С.50-84.
5. Doman A.N., Noekstra D.V. // J.Trauma. - 1988. - Vol.28. - P.118-120

**Р.П. ПИЛЬКЕВИЧ,
Д.И. ГАЙВОРОНСКИХ**
Кафедра акушерства и гинекологии
Военно-медицинской академии,
Санкт-Петербург

ЭВОЛЮЦИЯ МЕТОДОВ ПЛАНИРОВАНИЯ СЕМЬИ

**«...Но объясните, какой вас
Персей иль Ясон раздражает?
Что заставляет терзать вас
утробу своею рукою?
В мрачных ущельях Армении
тигры не столь жестоки,
И не бывает чтоб львица
пыталася вырвать свой плод,
Нежные девушки только на
это могли покуситься
И в наказанье за то порой
ожидает их смерть!»**

Овидий

Различные методы планирования семьи (ПС) были известны еще в глубокой древности. Потребность в регулировании рождаемости возникла в период становления человеческого общества. Благодаря коллективному труду, применению орудий труда, а также регулированию рождаемости человеку удалось ограничить власть природы над собой, выйти из-под жесткого контроля биологических факторов и резко увеличить свою численность. Одновременно со снижением роли биологических факторов формировались социальные способы контроля над размножением человека, так как реальные возможности выжить и прокормиться были не беспредельными [3].

Тысячелетиями интуитивно, методом проб и ошибок, древними людьми вырабатывались передаваемые из поколения в поколение нормы репродуктивного поведения, учитывавшие условия взаимодействия человека и естественной среды его обитания, а также требования социального развития. Отношения в области регулирования рождаемости были весьма устойчивы и достаточно гибки, так как допускали воздействие обратной связи, отражающей непрерывное изменение демографической, экономической и экологической ситуации. Так, например, длительное кормление грудью удлиняет интервалы между беременностями, а ранняя смерть младенцев их укорачивает, поэтому более высокая младенческая смертность компенсировалась более высокой рождаемостью и т. п. У древних людей существовало много способов ограничения размеров семьи [1, 3, 7, 8, 9, 11]:

- запрет эндогамии;
- табу, ограничивающие периоды половых контактов или связанные с менструальным циклом;
- определенность круга возможных брачных (половых) партнеров;
- ритуалы и религиозные обычаи, имеющие демографический смысл (инициация, принятие родов);
- селективный по полу характер детоубийства (прежде всего это были девочки);
- каннибализм;
- продление периода кормления грудью;
- вытравливание плода (аборт);
- периодическое воздержание и непроизводительный секс - гомосексуализм, зоофилия и, вероятно, гетеросексуальное анальное сношение;
- использование антифродизиаков (средств, снижающих половое влечение).

Также предполагается, что уже первобытные люди в качестве способа контроля над рождаемостью стали использовать пероральную контрацепцию, особенно под конец эпохи палеолита. На это указывает еще и тот факт, что примитивные племена, дожившие до наших дней, прекрасно разбираются в свойствах растений, произрастающих на их территории и используют некоторые из них в качестве контрацептивов [8]. Поскольку роль мужчины в продолжении рода была неясна, единственной возможной формой контрацепции были настои и отвары растений, которые принимала женщина. Самым простым и общедоступ-

Журнал
акушерства
и женских
болезней



ным способом, который, вероятно, был распространен шире всех прочих с того времени, когда была открыта роль мужского семени при зачатии, был *coitus interruptus* (прерванный половой акт).

Самые первые документы об использовании противозачаточных средств дошли до нас из Древнего Египта, где широко применялись барьерные контрацептивы. В Кахунском папирусе предлагалось смешать крокодилий навоз с настоем аиут (состав которой в настоящее время неидентифицирован) и ввести эту смесь во влагалище наподобие тампона. В другом рецепте использовалась клейкая смесь меда и углекислого натрия. Триста лет спустя после Кахунского папируса папирус Эберса предлагал смочить подушечку из корня смесью меда с почками акации и использовать ее для блокирования отверстия шейки матки. Мед и смола аиут уменьшают подвижность сперматозоидов, а почки акации выделяют молочную кислоту, которая обладает сперматоцидным эффектом. Встречались предписания, которые были основаны скорее на оптимизме, чем на научных предположениях. В одном папирусе упоминается «окуривание» влагалища перед сношением травкой *titit*. Следует сказать, что изначально методики контрацепции носили механический характер, но Египет был родиной химии и там впервые эмпирически стали изучать противозачаточное действие химических веществ, которые вводили местно.

Древние евреи запрещали использовать противозачаточные средства, так как Тора (первые пять книг Ветхого Завета), на которой основаны все законы иудаизма, побуждает людей плодиться и размножаться. Лишь в порядке исключения использование тампонов разрешалось женщинам моложе 12 лет, беременным женщинам (считалось, что возможно повторное оплодотворение, которое может причинить вред уже развивающемуся плоду) и кормящим матерям. Аборт считался страшным преступлением. Наказанием за это преступление

была «смерть на колу без погребения». К 300 г. до н.э. евреи были вынуждены осваивать новые земли, большая семья становилась в тягость и весьма привлекательной стала идея ограничения рождаемости, вопреки запретам, полученным на горе Синай [7,8].

В античный период у людей существовал страх перенаселения, которое для маленьких греческих городов-государств действительно было нежелательно. Греки ограничивали рождаемость в браке или обрекали себя на добровольную бездетность. Такой способ рекомендовали, например, Демокрит и Фалес (ок.625- ок.547 гг. до н.э.), из которых Фалес оставался холостым всю жизнь [2]. Культ целомудрия в Древней Греции отводилось не меньше значения, чем культу Венеры и Амура. Наряду с богиней целомудрия Пудитицей и другие богини давали обет вечной девственности, в числе их можно назвать Диану, покровительницу беременных женщин. По дошедшим до нас рисункам на древнегреческих вазах весьма распространенным методом предохранения от наступления беременности, особенно среди гетер, был гетеросексуальный анальный половой акт.

Дальнейшее развитие методы ПС получили в Древнем Риме. Для желающих не иметь детей существовала масса доступной литературы. Наиболее популярным средством было самое простое и надежное - воздержание. Основным среди прочих вариантов был прерванный половой акт. Лукреций и Овидий упоминали о «чехлах» (презервативах). Аристотель в 4 в. до н.э. рекомендовал женщинам использовать оливковое масло. Диоскорид советовал после совокупления поместить перец (количество не указывается) в отверстие шейки матки. Не вполне ясно, продолжает ли он, подобно его предшественникам Теодрасту и Гиппократу, приписывать черному перцу целебные свойства или он решил, что поскольку чихание часто рекомендовалось в качестве средства удалить семя из влагалища, лучше всего будет поместить средство для чихания поближе к месту

назначения. Один из его рецептов работал безошибочно - он гарантировал предотвращение зачатия в течение первых 5 дней после менструации [4, 6, 8, 10].

Весьма распространенным было изгнание плода (*abortio*), относительно допустимости которого мнения расходились уже в древности. Ребенок во чреве матери еще не считался развитым существом. По Плутарху, стоики - Эмпедокл, Диоген и Герофил - не признают зародыш живым существом, что оспаривается Платоном. Любопытно, что Платон не считал изгнание плода непозволительным, а Аристотель прямо рекомендовал его как средство для ограничения слишком большой плодовитости. Римские стоики, напротив, отвергали изгнание плода по мотивам морального характера. Самыми распространенными средствами, рекомендуемыми для вытравливания плода, являлись рвотные средства и резкие физические движения [2].

Широко практиковалось искусственное предупреждение зачатия при помощи различных специальных средств. Гинеколог начала II в.н.э. Соран из Эфеса (98-138) дает обзор этих средств. Сочинения Сорана были основными источниками по акушерству, гинекологии и педиатрии до XVIIIв. Он впервые описал метод физиологической контрацепции [2,6]. Чтобы воспрепятствовать зачатию, Соран не рекомендовал производить *coitus* в такое время, когда зачатие наступает легче всего. В свое время он ошибочно предполагал, что такими периодами у женщины являются несколько дней непосредственно до и после менструации. В отличие от многих своих современников этот врач проводил четкое различие между контрацепцией и абортom, он относился с большим подозрением ко всем противозачаточным и abortивным средствам, которые рекомендовались для орального применения. «По нашему мнению, - писал Соран, - исходящий от них вред довольно значителен, потому что они раздражают желудок и возбуждают рвоту, а также вызывают тяжесть головы». Еще меньшее

значение он придавал применявшимся против зачатия амулетам. В первую очередь он рекомендовал использовать шерстяные тампоны, пропитанные клейким веществом или вяжущими средствами, такими как квасцы, свиновые белила, меккский бальзам, гальбан, гранатка, чернильные орешки, чтобы стянуть отверстие маточного зева. Далее он рекомендует механическое удаление семени при помощи известных движений и промываний водой. Сочетание механических и химических контрацептивов в целом действовало не хуже, чем все средства, которые были изобретены в течение многих последующих веков. Однако одним из самых серьезных недостатков римских техник контрацепции была их непригодность для неподготовленного заранее полового акта, а следовательно и недопустимость для широкого применения.

В Китае наряду с методом *coitus reservatus* (отложенное семяизвержение) использовался *coitus obstructus* (подавление семяизвержения). Он был описан в трактате «Главное из наставлений для Нефритовых Покоев». На самом деле этот метод на практике вызывал переход спермы не в мозг, как утверждали китайцы, а в мочевого пузырь, откуда она выводилась вместе с мочой. Это был своего рода внутренний *coitus interruptus*, также обладавший противозачаточным эффектом. Упоминания об использовании этого метода в более поздние времена существуют у турок, армян, жителей Маркизских островов и некоторых других азиатских народов. Китайский учитель Дунь Сюань описал сложную методику полового акта без эякуляции. Для этого он рекомендовал несколько мгновений мощного самоконтроля. В 1596 году китайский врач Ли Шичжень упоминал в своем научном трактате 72 способа прерывания беременности, ссылаясь на более чем 2000-летний опыт китайской медицины [8, 9].

В первом индийском сексуальном руководстве «Камасутре», составленном в период между III

и V вв. н.э., отсутствуют рецепты контрацептивов и средств abortивного действия. Древние индусы верили, что противозачаточные средства и аборт являются опасным вмешательством в течение кармы, которое может нарушить всю сложную структуру реинкарнаций. Иногда преследование Четырех Целей (они были связаны с концепцией правильного поведения) оказывало смягчающее действие на карму. Так, например, поскольку первой обязанностью куртизанки было обеспечивать мужчинам любовь и удовольствие, беременность для нее была нежелательной, и поэтому ей позволяли контроль над зачатием. Вероятно, индусы первыми открыли, что соль является превосходным материалом для предотвращения зачатия. Проституткам советовали вставлять во влагалище перед сношением «кусочек каменной соли, обмакнув его в масло» [8]. В Древней Индии встречаются идеи, подобные аристотелевым, – смазывать влагалище медом, очищенным маслом и семенами дерева «палада».

Знаменитый среднеазиатский врач и ученый начала XI века Али Абу Ибн Сина в своем знаменитом труде «Канон врачебной науки» приводил некоторые рекомендации по применению средств растительного и животного происхождения с целью контрацепции [5].

Мусульмане для контрацепции в отличие от древних египтян с большей эффективностью вместо крокодильего навоза использовали слоновий, так как он является мягкой кислотой и способствовал гибели сперматозоидов. В XIII веке он включался в рецепты многих противозачаточных средств. Арабы и турки первыми стали использовать внутриматочные средства (ВМС) [6]. Упоминания о ВМС встречаются также в трудах Гипократа [4]. Еще в древности кочевые племена предупреждали беременность у верблюдиц перед дальними переходами, вводя в полость матки инородные тела – камешки. Попытки распространить этот метод контрацепции на

людей сдерживались значительным числом осложнений. Выполненные из кости, золота, серебра инородные тела очень часто вызывали воспалительные процессы в матке, нарушали менструальный цикл и нередко были причиной прорыва матки и гибели женщины.

Во времена правления христианской церкви главным грехом являлось предупреждение зачатия. Прерванный половой акт, анальное или оральное сношение были такими же серьезными преступлениями, как убийство, и влекли за собой епитимью сроком от 3 до 15 лет. Церковь поощряла монашеское безбрачие и вообще считала умерщвление плоти богоугодным делом [3]. Однако контрацепция, считавшаяся самым страшным грехом в браке, рассматривалась менее преступной вне брака. В целом отрицательное отношение церкви к противозачаточным средствам привело не только к тому, что контрацепция почти перестала использоваться в браке, но и к тому, что были утеряны многие знания о ее методах, развивавшихся еще со времен Аристотеля. Поскольку грамотность являлась прерогативой монастырей, все записи на темы, не дозволенные церковью, уничтожались. Неудивительно, как отмечают современные ученые, что когда в эпоху позднего средневековья контрацепция вновь стала популярной, она была также отягощена разнообразными суевериями и предрассудками, как и в самые древние времена.

В средневековой Европе в XIV в. стал использоваться пояс целомудрия (считается, что впервые – в Италии, второе название «флорентийский пояс»). Возможно, он применялся изначально в качестве защиты от изнасилования. Но мужья, соглашаясь с древними верованиями о природной распущенности женщины, стали использовать его по-другому.

Стандартным, хотя и порицаемым методом контрацепции во Франции в средние века и позже, как и в Древней Греции, стало гетеросексуальное анальное сноше-

ние. Презерватив, появившийся как средство предохранения от беременности еще в Древнем Риме, с распространением христианства, когда предохранение от зачатия считалось большим грехом, был предан забвению. В XVI веке презерватив вновь предложен итальянским врачом-анатомом Г.Фаллопием. Он рекомендовал при половых сношениях надевать на половой член холщовый мешочек, смоченный специальным лекарством в качестве надежного способа защиты от быстро распространявшегося в Европе сифилиса. В XVIII веке презервативы уже употреблялись, но выражению Казановы, «чтобы избежать прекрасный пол от любых страхов», но в первую очередь от сифилиса. Их усовершенствовали и стали делать из внутренних овец (слепая кишка ягненка), иногда из рыбьей кожи, с конца XIX в. – из тонкой резины [6,8].

Приблизительно в 1798 году в Англии выступил экономист и священник Мальтус (1766-1834) с проблемой о половом воздержании как способе уменьшения народонаселения. Согласно сформулированному Мальтусом «естественному закону», население Земли растет в геометрической прогрессии, тогда как средства к существованию могут увеличиваться лишь в арифметической прогрессии. Единственным выходом из тупика Мальтус считал «разумное регулирование» рождаемости. Непосредственным и логическим выводом учения Мальтуса явилась неомальтузианская идея, провозглашавшая применение противозачаточных средств для контроля над рождаемостью [2,7,10].

Первая книга по вопросу контрацепции была издана в Англии в 1813г. (автор ее неизвестен). В 1823 году там же издается вторая книга - книга доктора Уотерса [10]. Резко отрицательное отношение большинства специалистов, считающих, что все противоестественное вредно и не достигает цели, привело к тому, что вопрос о ПС, как бы вышел из зоны влияния научного мышления. Обычным противозачаточным средством оставались пре-

рванный половой акт и презерватив (все еще громоздкое и неудобное приспособление). Сами женщины могли избежать нежелательной беременности только с помощью опасных abortивных микстур, а также болезненных abortов, производившихся зачатую самостоятельно с помощью вязальной спицы, проволоки или даже ножа, вставлявшихся в матку, чтобы разрушить эмбрион и плаценту. Несмотря на это, предпринимались попытки научного подхода к разработке методов ПС. Считается, что начало научного изучения вопроса о противозачаточных средствах связано с обнаружением половых клеток. В 1672 году молодой голландский хирург Регнир де Грааф открыл яйцеклетку и обнаружил, что она переходит из яичника в матку. А три года спустя Энтони ван Левенгук поместил под микроскоп семенную жидкость и увидел, что в ней находятся крошечные создания, похожие на головастиков, которых Левенгук окрестил «анимакулами». В 1841 году видный швейцарский зоолог Kolliker доказал, что сперматозоиды не паразиты, а половые клетки. Воздействуя на сперматозоидов человека и животных различными химическими веществами, он добивался сперматозоидного эффекта [8,10].

В XIX веке произошел ошутимый прорыв в разработке новых методов ПС. Эти вопросы стали рассматриваться с точки зрения охраны здоровья женщины, ребенка и вообще всей семьи в целом [7]. Возвращаясь к мудрости древних евреев, Френсис Плейс советовал применять губку. Через 30 лет доктор Джордж Драйсдел (чья книга «Основы социальной науки» выдержала с 1854 по 1887 гг 26 переизданий) советовал дополнить губку подмыванием теплой водой после полового акта, которое значительно увеличивало эффективность метода. В работе Ноултона «Плоды философии, или Спутник молодой супружеской пары» (1832 г.) горячо рекомендовалось подмывание после полового акта, а еще более – горячее спринцевание, изобретение которого приписывают Ноултону и которое действительно

делает подмывание более эффективным. В 1838 году немецкий медик-изобретатель Фридрих Адольф Вильде предложил усовершенствованные идеи, известные еще со времен древних египтян, – пробка или колпачок, надевавшийся на отверстие шейки матки [6,8]. Он предложил восковую перегородку для цервикального канала и кольца мышц вокруг шейки. Затем вместо воска стали употребляться резиновые перегородки. Идея маточного колпачка в то время не получила широкой популярности. Быстро вошла во всеобщее употребление диафрагма, изобретенная в 1870-х гг. немецким врачом Менсингом («диафрагма Менсинга»). Впервые в конце XIX в. появились относительно удобные презервативы, в меньшей степени снижающие остроту восприятий, чем прежде. В 1843-1844 гг. была открыта вулканизация, что позволило делать резиновые презервативы, которые были лучше во всех отношениях. Во второй половине XIX в. вновь был открыт в Германии и получил название «правильно Капельмана» физиологический метод контрацепции. В 20-х годах нынешнего столетия он получил широкое распространение под названием ритм-метода Огино – Кнауза (по именам японского и чешского врачей) [4,6]. В 1878 году привлек к себе внимание метод введения в матку инородных тел для контрацепции. В это время стали применять различные ВМС, многие из которых помещались не только в полость матки, но и в канал шейки матки и даже во влагалище [4].

Наименее распространенными на протяжении всей истории были хирургические способы контрацепции. Сюда можно отнести вырезания яичников с целью бесплодия у девушек на Малайском архипелаге и операцию «мика» у австралийцев (разрез всего мочеиспускательного канала мужчины с нижней стороны для того, чтобы сперма при coitus'e не попадала во влагалище). В последние десятилетия XIX в. в гинекологии господствовало увлечение кастрацией женщин. Широкое распространение овариотомия получила во Фран-

ции, где она применялась при целом ряде патологических процессов половой сферы, а также и без всяких медицинских показаний за большие деньги.

Идеи планирования семьи на рубеже XX столетия получили широкое распространение. Интерес к проблемам контроля над рождаемостью во многом объяснялся существовавшими в то время строгими запретами на искусственный аборт практически во всех странах. В 1882 году в Амстердаме была открыта первая в мире бесплатная клиника для бедных женщин, в которой можно было получить советы по предупреждению беременности. В 1916 году в США Маргарет Сэнджер открыла клинику по предупреждению беременности [9].

В России публично по вопросу о предохранительных средствах выступил профессор Л.Л. Окинчиц в 1911 г. на IV съезде врачей [7, 9]. В своем докладе «Как бороться с преступным выкидышем» он указал, что единственная борьба с абортom — это применение противозачаточных средств, для чего необходимо научно разрабатывать этот вопрос. В 1923 г. вслед за законом о разрешении абортов была создана Всероссийская комиссия по изучению противозачаточных средств. Первым председателем этой комиссии был А.Н. Рахманов. Комиссия выработала циркуляр о рекомендуемых противозачаточных средствах. Современным в 30-х годах считалось бесплодие, вызванное лучами Рентгена. Широко был распространен *coitus interruptus*. Комиссия запретила внутриматочные манипуляции и вливания йода. Популярны были шарики с хинином, резиновые пессарии типа Мензинга и Мипса и металлические — типа Кафки. В 1925 г. была избрана Центральная комиссия по борьбе с абортами и изучению противозачаточных средств. Было создано руководство для врачей «Противозачаточные средства в современном научном освещении» под редакцией проф. А.П. Губарева и проф. С.А. Селицкого, которое выдержало четыре издания.

В 1928 году немецкий врач Гре-

фенберг предложил вводить в матку в целях контрацепции медные и серебряные кольца, получившие значительное распространение. Постепенно интерес к кольцам Грэфенберга уменьшился и их совсем перестали применять, так как опыт использования их показал, что в части наблюдений отмечены такие осложнения, как воспалительные заболевания, кровотечения, иногда даже перфорации матки. Проблема ВМС нашла разрешение с появлением синтетических материалов, биологически инертных к тканям человека. В 1960-х годах были разработаны ВМС, представляющие собой маленький кусочек гибкого пластика (иногда — меди), которому придавалась различная форма — вроде спирали или петли [4].

Современная эра контрацепции началась с открытия в 30-х годах ингибирующего действия инъекций натурального эстрогена, прогестерона или тестостерона на овуляцию. Однако первая противозачаточная таблетка на основе прогестерона была испытана лишь в 1955 году (в Пуэрто-Рико). Прошло еще пять лет до того, как комбинированная эстрогено-прогестероновая таблетка была рекомендована к широкому употреблению. В настоящее время метод гормональной контрацепции получил наиболее широкое распространение и его используют более 80 миллионов женщин во всем мире.

В последнее время как один из методов планирования семьи все шире применяется так называемая хирургическая контрацепция: женская стерилизация (пересечение и перевязка маточных труб) и мужская стерилизация (вазэктомия). Активно изучаются методы мужской контрацепции. К ним следует отнести попытки подавления сперматогенеза стероидными и лекарственными препаратами (цитостатики, спиронолактон и др.). Перспективным методом является применение препаратов из лекарственных растений. Установлено, что некоторые из них обладают эстрогенной активностью, а препарат госсипол из семян хлопчатника рекомендуется как безвредный,

дешевый и обратимо действующий мужской контрацептив, не влияющий на половое влечение и уменьшающий подвижность сперматозоидов вследствие воздействия на их систему лактатдегидрогеназы. Большое количество исследований посвящено активной и пассивной иммунизации мужчин и женщин в целях создания антиспермального иммунитета, но эффективных методов до сих пор не разработано. Как способ контрацепции предлагается использовать моноклональные антитела (Wei-Xiong, 1983). Предложены нейродепрессоры, препятствующие миграции плодного яйца [4].

Таким образом, проблема контрацепции находила свое отражение во все периоды истории и у большинства народов, не потеряла она своей актуальности и в наши дни.

Литература.

1. Авербух М.С. Законы народонаселения докапиталистических формаций.-М., 1967.
2. Блох И. История проституции.-СПб., 1994.
3. Вишневский А.Г. Воспроизводство населения и общество: История, современность, взгляд в будущее.-М., 1982.
4. Грищенко В.И. Научные основы регулирования рождаемости.-Киев, 1988.
5. Ибн Сина. Канон врачебной науки. Т.2.
6. Сексология. Энциклопедический справочник.-Минск, 1993.
7. Селицкий С.А., Лурье А.Ю. Противозачаточные средства в историческом отношении. Вып.3.-М., 1927.
8. Теннэхил Р. Секс в истории.-М., 1995.
9. Шнейдерман Н.А. Рождаемость и меры ее регулирования.-М., 1991.
10. Яковлева С.М. Способы и средства контрацепции.-Л., 1970.
11. Himes N. Medical history of contraception.-N.Y., 1963.

Л. Н. ДЫМЧЕНКО
Санкт-Петербургский
акушерский колледж

МЕЖДУНАРОДНОЕ СОТРУДНИЧЕСТВО И ПОДГОТОВКА АКУШЕРОК

Одним из направлений работы по международному сотрудничеству, осуществляемой Санкт-Петербургским акушерским колледжем, является совместная деятельность с Британской Ассоциацией Хелс Пром. Эта неправительственная организация оказывает содействие в развитии здравоохранения в республиках бывшего Советского Союза. Важным разделом этой работы является обеспечение здоровья матери и ребенка. Как известно, в нашей стране принята Федеральная целевая программа «Безопасное материнство», основной целью которой является создание необходимых условий для улучшения состояния здоровья женщины, снижения послеродовой заболеваемости, инвалидности и материнской смертности, повышения качества здоровья новорожденных. Одна из задач программы предусматривает улучшение системы подготовки медицинских кадров, работающих в области охраны материнства, и повышение их квалификации.

В рамках совместной деятельности колледжа и Ассоциации летом 1996 года в Санкт-Петербурге был проведен семинар для практических акушерок и преподавателей медицинских колледжей и училищ города, в ходе которого подробно рассматривались вопросы планирования семьи, проблемы антенатального ухода, распределения обязанностей в уходе за матерью и ребенком между акушеркой, врачом акушером-гинекологом и педиатром.

В сентябре 1997 года два преподавателя колледжа побывали на двухнедельной стажировке в Великобритании, в ходе которой детально ознакомились с организацией работы по охране здоровья матери и ребенка.

Следующим этапом сотрудничества стал проведенный с 25 по 28 ноября 1997 года на базе колледжа семинар для преподавателей акушерства и гинекологии средних медицинских учебных заведений и главных акушерок учреждений родовспоможения. Британских участников семинара представляли Грета Бересфорд, длительное время работавшая заместителем директора Королевского колледжа акушерок, а в настоящее время координатор программы Хелс Пром по безо-

пасному материнству, доктор Кейт Костелло - консультант-педиатр в больнице Хамертон, доктор Эндрью Бонд - консультирующей акушер-гинеколог больницы Принцессы Маргариты из Свиндона, а также старший медицинский консультант доктор Фей Хачисон и менеджер проекта Кэтлин Муллинз. С российской стороны в семинаре приняли участие около 40 преподавателей акушерства и гинекологии 25 медицинских колледжей и училищ и свыше 50 главных и старших акушерок учреждений родовспоможения 13 областей и республик Северо-Запада, а также Поволжья и Урала. Среди гостей семинара были 3 представителя Центра здоровья из белорусского города Гомеля.

В работе семинара приняли участие главный специалист управления научных и образовательных медицинских учреждений Министерства здравоохранения Российской Федерации А.В. Дружинина и начальник управления делами, кадров и учебных заведений Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга С.А. Баскакова.

В ходе семинара рассматривались проблемы подготовки и повышения квалификации акушерок, сотрудничества акушерки и семейного врача, роль акушерки в дородовом и послеродовом уходе. Особое внимание было уделено беременности группы риска, уходу за женщиной с гестозом, психологической поддержке беременных. Британские коллеги поделились своим опытом ухода за детьми с низким весом, рассказали о присутствии семьи в неонатальном отделении. Интерес участников семинара вызвали проблемы, связанные с использованием доступных методов контрацепции. Обсуждались и важные вопросы профилактики внутрибольничной инфекции.

Британские коллеги передали для использования в учебных целях видеофильмы и методические материалы. Семинар выявил заинтересованность участников, были проведены дискуссии и обмен мнениями, выработаны конкретные рекомендации, направленные на совершенствование организации родовспоможения, реализацию Федеральной программы «Безопасное материнство».

Журнал
акушерства
и женских
болезней



ИЗ ОТВЕТОВ КУРСАНТОВ ВОЕННО-МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ НА ЗАНЯТИЯХ, ЗАЧЕТАХ И ЭКЗАМЕНАХ

1 Преподаватель: Товарищ курсант! Расскажите, пожалуйста, об анатомии молочной железы.

Курсант: Грудь состоит из...

П.: Извините. Правильнее называть - «молочные железы».

К.: Так точно. Грудь состоит из ...

2. П.: Как узнать объем высосанного из молочной железы молока?

К.: Надо взвесить грудь матери до и после кормления.

3. П.: Назовите основные причины развития позднего гестоза беременных.

К.: Нервнорефлекторное отношение матери к плоду.

4. П.: Ваши действия при выведении новорожденного из асфиксии?

К.: Я бы опрыснул водой и нанес ему удары...

5. П.: Причины нарушения менструального цикла – развитие меноррагий?

К.: Отсутствие у женщины менструального клапана.

6. П.: От чего зависит кислый характер влагалищной среды?

К.: Среда становится кислой, когда во влагалище попадают различные продукты.

7. П.: В чем состоит физиопсихопрофилактическая подготовка беременных?

К.: К родам женщин тренируют.

8. П.: Назовите симптомы эндометриоза яичников при гинекологическом исследовании.

К.: Если пойдем влево или вправо, то увидим увеличенные яичники.

9. П.: Как осуществляется поворот головки плода в родах?

К.: Происходит поворот плода на уши.

10. П.: Основная задача врача во втором периоде родов?

К.: Осуществлять командование роженицей.

11. П.: Почему не рекомендуется жить половой жизнью беременной после 36 недель?

К.: Может произойти перфорация головки плода половым членом

12. П.: Когда и как оказывается акушерское пособие в родах?

К.: Когда показывается головка плода, берем за уши и тянем!

13. П.: Что такое дефлорация?

К.: Это выстрел с близкого расстояния.

14. П.: Почему следует применять контрацепцию?

К.: Иначе одно неловкое движение – и ты отец.

15. П.: По каким признакам мазка выявляют угрозу прерывания беременности?

К.: По конфигурации влагалищного мазка.

16. П.: Назовите основные осложнения при поперечном положении плода.

К.: Пролежни.

17. П.: Какие особенности профилактики гонобленореи у девочек-новорожденных?

К.: Закапываем в половые губы соли тяжелых металлов (ртуть, цинк и др).

18. П.: Как влияет радиация на специфические функции женского организма?

К.: На женский организм радиация действует в два раза хуже.

19. П.: По каким признакам оценивают состояние новорожденного по шкале Апгар?

К.: По двум признакам: в сознании и без сознания.

20. П.: К какому специалисту вы направите больную с половыми расстройствами?

К.: К врачу-сексуалисту.

Подготовил профессор Ю.В. ЦВЕЛЕВ

“Журнал акушерства и женских болезней” публикует научно-методические статьи, обзоры литературы, оригинальные исследования, интересные клинические наблюдения, казуистику и другие материалы, посвященные актуальным вопросам акушерства, гинекологии, перинатологии, а также по другим дисциплинам, имеющим отношение к здоровью женщины.

При направлении работ убедительно просим Вас придерживаться следующих правил публикации в нашем журнале.

Журнал
акушерства
и женских
болезней



1. К рассмотрению принимаются работы только с визой руководителя.

2. Статьи должны быть представлены в редакцию на дискете в формате Word for Windows (версии 2.0, 6.0 или 7.0) и в распечатанном виде. (При отсутствии возможности компьютерного оформления статьи могут приниматься только в машинописном варианте.)

Статью следует напечатать на одной стороне листа через 2 интервала, не более 30 строк на страницу. Размеры полей: верхнее - 20 мм, правое - 10 мм, левое и нижнее - не менее 20 мм каждое. В редакцию направляются два экземпляра рукописи, в том числе обязательно первый машинописный экземпляр. Все дискеты возвращаются авторам.

3. На первой странице вначале пишутся инициалы и фамилия автора, название статьи. С новой строки указывают полное название учреждения, из которого вышла работа, фамилию руководителя учреждения, кафедры и т.д. В конце статьи обязательно должны быть фамилия, имя, отчество (полностью) автора, его адрес с шестизначным почтовым индексом, телефон (телефакс или электронная почта), собственноручная подпись. Коллективная статья должна иметь подписи всех авторов. Каждая статья должна иметь на отдельном листе реферат (резюме) 1/2 страницы машинописного текста на русском и английском языках, а также — ключевые слова. Также на английском языке представляется полное название статьи.

4. Объем оригинальных статей не должен превышать 20-25 тыс. знаков (8 страниц машинописи). Объем лекций, обзорных статей, методических материалов может достигать 40-45 тыс. знаков (до 16 стр. машинописи, включая список литературы).

5. Иллюстративный материал (фотографии цветные и черно-белые), рисунки, слайды, чертежи, диаграммы должны быть обязательно в двух экземплярах. Фотографии, представляемые на глянцево-бумаге, размером 9 x 12 см должны быть контрастными, рисунки — четкими, чертежи и диаграммы — выполнены тушью на кальке или ватмане. В слу-

Уважаемые коллеги!

чае необходимости каких-либо обозначений они должны быть сделаны на втором экземпляре фотографии или на подклеенной к ней кальке. На обороте каждого рисунка ставится его номер, фамилия автора и название статьи, а также обозначается верх и низ рисунка (простым карандашом без нажима).

На отдельной странице печатаются подписи к рисункам со всеми обозначениями.

6. Таблицы печатаются на отдельных страницах.

7. В статье могут применяться только общепринятые сокращения и аббревиатуры.

8. К статье прилагается список литературы, напечатанный на отдельном листе с указанием фамилии авторов и названия статьи. Цитированные литературные источники должны быть пронумерованы в алфавитном порядке, вначале отечественные (или переводные), затем иностранные. В тексте номера ссылок помещают в квадратные скобки. Библиографическое описание должно соответствовать ГОСТу 7.1-84. В оригинальных статьях желательно цитировать не более 15 источников, в обзорах литературы — не более 50.

9. Редакция оставляет за собой право:

- а) отбора статей для публикации;
- б) сокращения публикуемых материалов и адаптации их к рубрикам журнала;
- в) внесения изменений в текст, не искажающих смысл статей.

Ассоциация акушеров-гинекологов Санкт-Петербурга и редакционный совет приглашают всех специалистов к активному сотрудничеству. Мы надеемся, что наш вновь возрожденный “Журнал акушерства и женских болезней” станет любимым, а главное — полезным и необходимым для тех, кто стоит на защите здоровья женщины, прекраснейшей части человечества.

РЕДАКЦИЯ

ДЛЯ ЗАМЕТОК
