

ISSN 1684-0461

ЖУРНАЛЪ АКУШЕРСТВА И ЖЕНСКИХЪ БОЛѢЗНЕЙ



ТОМ LIII
ВЫПУСК 2
2004



**1 марта 2004 года медицинская общественность
отметила юбилей профессора доктора медицинских
наук выдающегося ученого-перинатолога
Нatalьи Николаевны Константиновой**

После окончания в 1947 году I Ленинградского медицинского института им. акад. И.П. Павлова она была приглашена профессором В.С. Галкиным на должность преподавателя кафедры патофизиологии Военно-морской медицинской академии. Под его руководством в 1953 году ею была успешно защищена кандидатская диссертация на тему «О последствиях систематического введения препаратов барбитуровой кислоты». В 1954 году Наталья Николаевна становится научным сотрудником лаборатории патофизиологии Научно-исследовательского института акушерства и гинекологии АМН СССР. Весь последующий творческий и научный путь Константиновой Natalьи Николаевны был неразрывно связан с руководителем этой лаборатории лауреатом Государственной премии СССР профессором Н.Л. Гармашевой.

С их именами связаны пионерские экспериментальные и клинические научные исследования, посвященные изучению физиологических взаимосвязей в функциональных системах мать—зародыш и мать—плацента—плод, разработке методов диагностики и патогенетического лечения нарушений этих взаимосвязей. Совместно с профессором Гармашевой Н.Л. Натальей Николаевной были сформулированы основные положения нового направления в акушерско-гинекологической науке — перинатологии, основным объектом изучения которой стал новый пациент — плод.

В 1968 году Н.Н. Константиновой была защищена докторская диссертация «Нарушения плацентарного кровообращения и сердечной деятельности плода», а в 1987 ей было присвоено звание профессора. В 1981 году профессор Константинова Н.Н. возглавила лабораторию физиологии и патофизиологии плода НИИ АГ им. Д.О. Отта РАМН. Под ее руководством были осуществлены фундаментальные и прикладные исследования, заложившие основы кардиологии, неврологии, эндокринологии плода. Были разработаны и внедрены в клиническую практику инвазивные методы диагностики и лечения плода, в том числе тяжелых форм его гемолитической болезни. Получили дальнейшее развитие экспериментальные и клинические работы по фетотерапии и фетохирургии.

Н.Н. Константинова является автором многочисленных научных трудов в области перинатологии, отличающихся предельной ясностью изложения фактического материала, его анализа и выводов. Монография «Введение в перинатальную медицину», написанная в соавторстве с Н.Л. Гармашевой, была удостоена премии им. В.Ф. Снегирева.

Профессор Н.Н. Константинова является одним из создателей научной школы отечественных перинатологов. За значительный вклад в современную медицинскую науку и практику Наталья Николаевна была награждена орденом «Дружба народов».

Правление Ассоциации акушеров-гинекологов Санкт-Петербурга и Ленинградской области, редакционная коллегия журнала сердечно поздравляют Наталью Николаевну Константинову в дни ее юбилея! Примите наши искренние пожелания творческого долголетия, здоровья, новых свершений в медицине.



Редакционная коллегия и редакционный совет «Журнала акушерства и женских болезней»



**Рецензируемый
научно-практический
журнал**

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

ISSN 1560-4780

Z. akus. Zen. Bolezn. (1887)

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

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

ISSN 1684-0461

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

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

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

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

Римская копия греческой
статуи работы Проксителя.
Рим. Национальный музей.

■ АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

- Айламазян Э.К., Лапина Е.А., Кветной И.М.
«Старение» плаценты 4
- Беспалова Ж.В., Волков Н.И., Кулаков В.И.
**Ранняя диагностика наружного генитального эндометриоза
у женщин с бесплодием** 11

■ ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Корхов В.В., Лесик Е.А., Петросян М.А.
**Исследование и поиск новых гестагенных препаратов
для применения их в акушерстве и гинекологии** 16
- Хаджиева Э.Д., Гордеев Н.А.
**Осложнения послеродовых тромбофлебитов
и их профилактика** 20
- Евсюкова И.И.
**Патогенез перинатальной патологии у новорожденных
детей, развивавшихся в условиях хронической гипоксии
при плацентарной недостаточности** 26
- Орлова О.О., Михнина Е.А.
**Оценка эффективности применения препарата эпиген
в комплексном лечении эктопии шейки матки,
ассоциированной с папилломавирусной инфекцией** 30
- Кузнецова Л.А., Плеснева С.А., Шпаков А.О.,
Омельянюк Е.В., Болотских В.М., Перцева М.Н.
**Влияние релаксина и инсулина на активность
аденилатциклазы в миометрии беременных
с сахарным диабетом 1 типа** 33
- Шарова Л.Е., Сафронова М.М.
**Дифференциальная ультразвуковая диагностика изменений
эндометрия у женщин репродуктивного возраста** 39
- Мурашко М.А.
**Дистанционный консультативный центр — оперативный
контроль над оказанием акушерской помощи в регионе** 44
- Репина М.А., Крапивина Е.Г., Колчина В.А., Стамбулова О.А.
**Современные подходы к коррекции нарушений функции
почек у беременных женщин** 48
- Волкова Н.И.
Здоровье женщин в перименопаузе. Теория и практика 54

■ КЛИНИЧЕСКИЕ ЛЕКЦИИ

- Коган И.Ю., Полянин А.А., Мясникова М.О.,
Тарасова М.А., Солнцева И.А.
**Мастопатия (фиброзно-кистозная болезнь):
диагностические подходы** 60

ОБЗОРЫ

Плеханов А.Н., Абашин В.Г.

Использование различных доступов для выполнения гистерэктомии в современной гинекологической практике 66

ИЗ ИСТОРИИ МЕДИЦИНЫ

Костючек Д.Ф., Жигулина Г.А., Мирошниченко М.Г.

Алексей Семенович Слепых и его вклад в акушерство и гинекологию (К 80-летию со дня рождения) 72

ДИСКУССИЯ

Сироткина А.А.

Регулирование отношений по оказанию медицинских услуг: практические проблемы и способы их решения 78

Филимонов С.В.

Взгляды представителей различных религиозных конфессий на вопросы контрацепции и супружеские отношения 84

ВЫ СПРАШИВАЕТЕ

К авторам журнальных публикаций 89

Политика журнала 92

Редакционная коллегия

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

Редакционный совет

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

Редакция

Родин И.Г. (ген. директор)
Бурова М.В. (руководитель РИО)
Камнева О.Д. (корректор)
Карманова В.Л. (верстка)

Адрес редакции

198152, Россия, Санкт-Петербург,
Автовская ул., 17, Офис 5А
+7 (812) 184-97-51
e-mail: nl@n-l.ru
<http://www.jowd.ru>
(ISSN 1683-9366, Online)

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

Распространяется по подписке

Индекс издания

по каталогу агентства «Роспечать»
38 497, 83 016

Полное или частичное воспроизведение материалов,
содержащихся в настоящем издании, допускается
только с письменного разрешения редакции.
Ссылка на ЖУРНАЛЪ АКУШЕРСТВА
и ЖЕНСКИХ БОЛЕЗНЕЙ[®] обязательна.

© ООО «Издательство Н-Л»

Формат 60×90/8
Усл. изд. л. 20,7
Усл. печ. л. 11,75
Отпечатано с готовых диапозитивов
ООО «Издательство Н-Л»



ИНВАР[™]



Э.К. Айламазян¹,
Е.А. Лапина², И.М. Кветной¹

¹Научно-исследовательский институт
акушерства и гинекологии
им. Д.О. Отта РАМН, Санкт-Петербург;

²Институт биорегуляции
и геронтологии СЗО РАМН,
Санкт-Петербург

«СТАРЕНИЕ» ПЛАЦЕНТЫ

■ Представлен анализ современных данных о структурно-функциональных изменениях в плаценте в конце беременности. Согласно традиционным представлениям, сложившимся еще в начале XX века, инволютивные процессы, возникающие в плаценте в течение относительно короткого периода нормальной беременности отражают ее «старение» как органа. Подробно рассмотрены структурно-функциональные изменения последа, традиционно описываемые как признаки «старения» плаценты: отложения фибриноида, образование кальцификатов, инфарктов плаценты и другие признаки. С другой стороны, представлены данные, свидетельствующие об активном росте и функциональной активности плаценты в конце беременности: образование терминальных ворсин и синцитиокапиллярных мембран, обеспечивающих максимальную площадь обмена между материнской и плодовой кровью, рост и регенерация ворсин. Эти признаки служат доказательством отсутствия в нормально развивающейся плаценте инволютивных процессов, а те из них, которые расцениваются как проявление «старения», на самом деле являются следствием патологических изменений, возникающих в плаценте при патологии беременности. Патологические состояния беременности, для которых характерно проявление признаков «старения» плаценты, описываются в данном обзоре. Анализируется участие биологически активных молекул в механизмах контроля плацентарного роста, дифференцировки и инволюции.

■ **Ключевые слова:** плацента, старение, трофобласт, терминальные ворсины, фибриноид.

В настоящее время предметом дискуссий остается вопрос: подвергается ли плацента старению или нет? Существуют две основные концепции, описывающие функциональные и структурные изменения в плаценте в конце беременности.

Согласно первой наиболее консервативной концепции, в процессе относительно короткого периода нормальной беременности происходит «старение» плаценты [30, 36, 37]. Признаки «старения» плаценты появляются в разное время, чаще в начале третьего триместра беременности. Сторонники данной гипотезы считают, что по мере созревания плода и становления его собственных систем жизнеобеспечения, снижается потребность в трофических, гормональных, газообменных, иммунных и выделительных функциях плаценты. В связи с этим происходит физиологическая редукция соответствующих структур, которая начинается после 32 недели, но особенно выражена при сроке беременности свыше 42 недель и проявляется рядом атрофических, склеротических и дистрофических процессов, сходных с изменениями, возникающими при физиологическом старении органов [2]. Эта точка зрения основана на результатах сопоставления клинических, структурных и функциональных данных и в ней не учитываются различия между временными изменениями этого органа и процессами «старения».

Согласно другой точки зрения, к концу беременности в плаценте накапливаются различные структурные повреждения, которые можно оценить как патологические ее изменения. Функциональная активность плаценты к концу беременности снижается, однако это не является показателем процесса старения. Некоторые исследователи выделяют присутствие в «стареющей» плаценте признаков дополнительного адаптивного созревания [29].

Плацентарный рост и функциональная активность плаценты в конце беременности

В течение девятого месяца беременности практически завершается формирование плаценты путем образования котиледонов и разделительных септ. Доминирующим типом ворсин становятся терминальные ворсины, которые составляют весомую часть ворсинчатого дерева на восьмом и девятом месяцах и частично сохраняются в течение последнего месяца гестации и составляют 45–50% всех ворсин, а в доношенной плаценте 20%. Это многочисленные «листья дерева», отходящие главным обра

зом от промежуточных дифференцированных ветвей и ствольных ворсин II и III порядка. В доношенной плаценте они покрыты преимущественно синцитиотрофобластом, но более 20% их поверхности занимают двухслойные участки с подлежащим цитотрофобластом.

Терминальные специализированные ворсинки активно формируются в последние недели беременности. Все капилляры терминальных ворсинок превращаются в широкие синусоиды, которые концентрируются под истонченными, безъядерными участками синцитиотрофобласта и образуют истинные синцитиокапиллярные мембраны или плацентарный барьер. Помимо изолированных ворсин встречаются гроздевидные их скопления, соединенные синцитиокапиллярными почками-мостиками [4].

Процессы созревания ворсинчатого дерева и функциональная дифференцировка трофобласта приводят к появлению преобладающих ворсинчатых форм, оптимально адаптированных к механизмам материнско-плодового обмена. Вышеперечисленные морфологические изменения значительно увеличивают площадь обмена между материнской и плодовой кровью [12, 15], что обеспечивает более активный обмен веществ [27].

Долгое время считалось, что плацентарный рост и синтез ДНК прекращаются к 36 недели беременности, и что любое увеличение размера плаценты происходит скорее за счет увеличения размера клеток, чем увеличения их числа [39]. Это суждение легко опровергается с помощью простых гистологических исследований, которые показали, что в центре плацентарных долей имеются области для устойчивого роста, представленные незрелыми промежуточными ворсинками. Более того, концентрация ДНК значительно выше во втором и третьем триместрах по сравнению с первым [18] и общее содержание плацентарной ДНК продолжает равномерно увеличиваться вплоть до 42 недели беременности [31]. Ауторадиографические и цитометрические исследования подтверждают продолжающийся синтез ДНК в плаценте [19, 22], а с помощью морфометрических методов показан устойчивый рост ворсинок, продолжающееся расширение ворсинчатой поверхности и прогрессивное разветвление ворсинчатого дерева [12, 23].

В течение последних недель беременности плацентарный рост замедляется, но не останавливается. Однако при неблагоприятных условиях, например, при тяжелой степени анемии у матери, плацента может продолжать увеличиваться в размерах. Как правило, увеличение плацентарного роста на поздних сроках беременности

сопровождается процессами старения, которые проявляются не только в плаценте, но и в других органах матери. Большое сходство плацента обнаруживает с печенью, так как именно печень формирует долго живущие постмитотические клетки и обладает сходным потенциалом для клеточной пролиферации и возможного роста [16].

Плацента обладает широким спектром компенсаторных реакций на всех уровнях структурной организации. Практически эти реакции направлены на активизацию многообразных плацентарных функций и главным образом на увеличение диффузной способности органа. Так, «старение» и дегенерация ворсин в нормально созревающей плаценте человека компенсируется посредством регенерации ворсинчатого дерева. Важно подчеркнуть, что в процессе регенерации эпителия ворсин участвуют только недифференцированные и промежуточные формы цитотрофобласта. Процессы регенерации эпителия тесно связаны с ростом новых терминальных ворсин и регулируются путем изменения градиента парциального давления кислорода [11]. Утрата способности к регенерации ворсин может вызвать хронические нарушения у плода, получающего питательные вещества за счет недостаточного количества терминальных ворсин [13].

Следует отметить, что активность ферментов, вовлеченных в синтез эстрогенов в ворсинчатом хорионе, на протяжении всей беременности не изменяется [26].

Таким образом, плацента к 10-му месяцу гестации представлена полностью сформированным в функциональном отношении органом; общая поверхность всех ворсин составляет огромную величину — 12,5 м² [11]. Наличие тонкого и протяженного плацентарного барьера в терминальных и особенно специализированных ворсинах, а также значительный объем межворсинчатого кровотока объясняют удивительный факт интенсивной прибавки массы плода при незначительном приросте массы плаценты в течение последнего месяца.

Функциональная морфология «старения» плаценты

Ряд структурных преобразований, которые происходят в плаценте, начиная с третьего триместра, и особенно в конце беременности, получили название признаков «старения» плаценты. К ним относят отставание массы плаценты от роста плода, уменьшение функциональной активной поверхности хориона, а также уменьшение емкости межворсинчатого пространства [1].

К проявлениям «старения» плаценты обычно относят и накопление фибриноида. Фибриноид является наиболее частой микроскопической находкой при исследовании плаценты. Взгляды разных авторов на его значение существенно отличаются. Одни обращают внимание на возможность его выявления в «нормальных» плацентах, другие связывают его со «старением» последа, а третьи объясняют его появление самыми разнообразными патологическими процессами.

Уже в начале XX века предпринимались попытки изучить химический состав фибриноида и доказать его неоднородность. В связи с этим на протяжении многих лет использовали два термина: «фибрин» и «фибриноид». Впервые фибрин и фибриноид были выделены Гроссером в 1925–1927 годах из аморфных отложений плаценты. Фибрин рассматривался как преципитат фибриногена крови в тканевых жидкостях, а фибриноид — как сходная с фибрином субстанция гетерогенного происхождения [1].

Результаты многочисленных биохимических и иммуногистохимических исследований последних лет изменили ранее принятую терминологию. Термин «фибрин» использоваться перестал. Фибриноид стал подразделяться на два варианта: фибриноид фибринового типа (*fibrin type fibrinoid*) и фибриноид матричного типа (*matrix type fibrinoid*). Первый из них рассматривается как продукт свертываемости крови материнского и плодового происхождения. Фибриноид матричного типа содержит единичные окруженные матриксом трофобластические клетки и характеризуется позитивной иммуногистохимической реакцией с антителами к онкофетальному фибронектину, коллагену IV типа и ламинину. Фибриноид фибринового типа по-видимому участвует в построении межворсинчатого пространства, а также защищает поврежденный трофобласт, выступая в роли транспортного и иммунного барьера. Фибриноид матричного типа является секреторным продуктом вневорсинчатого трофобласта и, возможно, выполняет инвазивную функцию [17].

Места отложения фибриноидов обоих типов несколько варьируются. В слое Ланганса, начальных сегментах створчатых ворсин и глубоких слоях базальной пластинки (слой Нитабуха) и клеточных островках наиболее часто выявляются оба типа фибриноида одновременно. Тонкие полоски, окружающие ворсины, в том числе створчатые, обычно представлены фибриноидом фибринового типа. Для фибриноида матричного типа наиболее характерны отложения в клеточных островках и в глубине клеточных колонок.

Фибриноиду приписывается множество функций. В первые месяцы развития плода это веще-

ство играет цементирующую роль для объединения различных клеток матери и плода, а также ему присуща роль адгезива для прикрепления к маточной стенке. В более поздний период, в основном до 20 недель беременности, развитые слои фибриноидного вещества образуют эффективную преграду против дальнейшего внедрения трофобласта. Кроме того, фибриноид принимает участие в регуляции вневорсинчатого кровообращения, в формировании плаценты при ее созревании и в материнско-фетальных транспортных процессах [1, 3, 7, 9].

Большинство исследователей рассматривают фибриноид как субстанцию, имеющую иммунологическое значение. Фибриноид на поверхности ворсин в местах соприкосновения материнской крови со структурами плаценты можно рассматривать как своеобразную антигенную ловушку, препятствующую массивному проникновению антигенов, в том числе вирусов к плоду. Возможно, что сиаловая кислота, входящая в состав фибриноида, способна маскировать фетальные гены и предотвратить их распознавание материнскими клетками, в том числе сенсибилизированными лимфоцитами. С другой стороны, фибриноид маскирует антигенные свойства зародыша [1].

К инволютивно-дистрофическим изменениям плаценты относятся также инфаркты, возникающие в результате тромбоза плодных сосудов. Термином «инфаркты» принято обозначать (особенно в клинической практике) все узелки на поверхности и в паренхиме плаценты величиной от простого зерна до куриного яйца. С точки зрения микроскопического строения и механизма возникновения между этими узелками имеются существенные различия, позволяющие разделить их в зависимости от происхождения на четыре группы: истинные инфаркты плаценты, межворсинчатые тромбы и гематомы, отложения фибрина и кистозную дегенерацию плацентарных перегородок [1]. Другие авторы считают, что описание инфарктов носит формально морфологический характер [9].

Кальцификация является общим признаком, свойственным плацентам человека. Особенности кальцификации плаценты человека сходны с процессами физиологической и патологической кальцификации в других тканях [35].

Обнаружение кальцификатов в плаценте является предметом дискуссий: одни авторы считают их предметом дегенерации децидуальной ткани, другие рассматривают их как кальциевое депо для плода, третьи как признак переносимой беременности. Существует мнение, что отложения солей кальция в плаценте отражает ост-

рые нарушения в обмене кальцием и витаминами [5]. По мнению Говорка (1970) кальцификаты не имеют какого-либо клинического значения. Согласно традиционному представлению, на поздних сроках беременности, позже 32-й недели в хориальном эпителии откладывается известь в виде кристаллов, глыбок и бесформенных масс. Позже обызвествлению подвергаются плацентарные перегородки, хориальная пластинка, массы фибриноида, тромбы.

Таким образом, небольшие очаги или единичные мелкие кальцификаты постоянно выявляются в плаценте при нормальной беременности; они являются ультразвуковым признаком зрелости плаценты. Однако при перенесенной беременности, антенатальной гибели плода и многих неясных причинах обнаруживается патологическое обызвествление как проявление минеральной дистрофии [4].

Появление признаков старения в плаценте, как считают сторонники теории «старения» плаценты, несомненно, является результатом глубоких биологических изменений в трофобласте. Последний в конце беременности становится все больше морфологически и функционально малоактивной полупроницаемой оболочкой с постоянно уменьшающейся поверхностью [1]. Происходит сужение межворсинчатого пространства, уменьшение диаметра ворсин хориона, уплотнение стромы, истончение хориального эпителия, исчезновение клеток Кашенко–Гофбауэра и клеток Ланханса [2].

По поводу последнего критерия «старения» в литературе существуют противоречивые данные. Так, одни авторы считают, что характерным признаком физиологического «старения» плаценты является сохранение пролиферативного потенциала трофобласта, наличие отдельных камбиальных клеток Ланханса и незрелых промежуточных ворсин, которые определяются не только при доношенной (38–40 недель), но и при пролонгированной (40–42 недель) беременности [2]. По данным других авторов, сохранение слоя Ланханса до конца беременности при различных нарушениях в течении беременности является важным диагностическим признаком [1]. С помощью иммуногистохимических методов показано, что в третьем триместре беременности наблюдается увеличение апоптозного индекса в плаценте, прежде всего в трофобласте по сравнению с первым триместром [25, 33].

Атрофические изменения ворсин хориона имеют безусловное физиологическое значение, поскольку сопровождаются выраженным истончением плацентарного барьера (в среднем до 3–4 мкм) и тем самым в значительной мере снижают

напряженность обменных процессов между матерью и плодом. Следствием этого является редукция фетоплацентарного и маточно-плацентарного кровообращения, особенно выраженная в краевых отделах плаценты. Происходит спазм и облитерация стволовых артерий, раскрытие артерио-венозных анастомозов, уменьшение числа функционирующих капилляров в терминальных ворсинах хориона. Интенсивность обеспечения кровью плацентарного ложа заметно ослабевает на 10-м месяце беременности [4].

По мнению противников теории «старения» плаценты, все вышеперечисленные структурные преобразования могут лишь условно относиться к признакам «старения» плаценты. А.В. Цинзерлинг (1993) считает, что, по крайней мере, часть изменений плаценты из числа традиционно рассматриваемых как нормальные на самом деле являются проявлением патологических процессов, в частности, инфекционных. Так, присутствие фибриноида в интервиллезном пространстве свидетельствует также о нарушении свертываемости плацентарной крови, поскольку в норме кровь обладает сниженной свертываемостью.

По мнению А.П. Милованова, плацентарный фибриноид типичных локализаций является неотъемлемой структурной особенностью нормальной плаценты и формируется на протяжении всего ее развития. Это образование следует считать физиологической структурой, отражающей закономерную эволюцию плаценты и взаимодействие двух элементов (материнской крови и вневорсинчатого цитотрофобласта).

Морфологические изменения при «старении» плаценты не оказывают влияния на плод и на кровотоки в пупочной и маточной артериях, не вызывают высокого риска осложнения беременности, а также инфарктов плаценты и ее структурных аномалий [24]. Таким образом, на наш взгляд инволюционные процессы не следует относить к патологии, они возникают при достижении необходимого уровня структурно-функциональной зрелости плаценты. Такая «физиологическая инволюция» не оказывает неблагоприятного влияния на состояние плода.

Клиническая патология и функциональная морфология плаценты в конце беременности

По мнению ряда авторов, преждевременное созревание плаценты по своей морфогенетической сущности обозначает ускорение созревания ворсин хориона, которые ранее обычного срока достигают состояния, характерного для доношенной беременности.

Преждевременное созревание ворсин относится к разряду неспецифических процессов, которые могут возникать при гестозах, невынашивании беременности и любых других обстоятельствах, сопровождающихся гипоксией [10]. Преждевременная дифференцировка терминальных ворсин, как правило, сопровождается избыточной пролиферацией ядер хориального синцития зрелых промежуточных и терминальных ворсин хориона, что ведет к появлению множественных синцитиальных узелков. При этом плацента выглядит старше своего гестационного возраста и, например, в 35–36 недель может соответствовать строению доношенной плаценты. Происходит увеличение числа типичных терминальных ворсин, которые в норме появляются с 32-й недели и их количество достигает максимума к 36-й неделе. Как правило, большинство из них содержит несколько узких капилляров в центре стромы; они не формируют истинных синцитиокапиллярных мембран, т. е. не соответствуют специализированному типу терминальных ворсин, которые образуются в течение последнего месяца беременности [4].

В качестве компенсаторных изменений в плацентах при гестозе происходит повышенная васкуляризация предсуществующих терминальных ворсин, что ведет к гиперплазии зрелого ворсинчатого дерева и тем самым повышает функциональную активность плаценты, обеспечивающую адекватную компенсацию имеющейся недостаточности маточно-плацентарного кровообращения [6].

Преждевременное созревание плаценты нередко расценивается в качестве компенсаторно-приспособительной реакции. Компенсаторно-приспособительные реакции нацелены на сохранение или даже на усиление функциональной активности плаценты, что в полной или частичной мере способствуют восстановлению нарушенного гомеостаза плода. Компенсаторно-приспособительные реакции плаценты имеют динамический характер, в связи с чем при устранении или ослаблении этиологического фактора могут подвергаться инволюционным изменениям.

Преждевременное «старение» плаценты связано с повышенным риском беременности, задержкой внутриутробного роста и низким весом плода. Созревание плаценты, соответствующее сроку беременности, является хорошим прогностическим признаком для развития плода [34].

Если бы плацента подвергалась процессам старения, то маловероятно, что она сохраняла бы способность нормально функционировать и поддерживать рост зародыша даже после 40-й недели созревания, что наблюдается при синдроме «перезрелого» младенца [16].

В настоящее время не вызывает сомнений тот факт, что пренатальная смертность при переносимой беременности не связана с какими-либо функциональными изменениями плаценты. Изучение плацент при переносимой беременности не выявило каких-либо крупных изменений плаценты, таких как инфаркты, кальцификация или массивные межворсинчатые отложения фибрина. Наиболее частое гистологическое отклонение, наблюдаемое при переносимой беременности, — слабая фетальная перфузия в плацентарных ворсинках. При этом сосуды плода в ворсинчатом хорионе не имеют каких-либо изменений. Слабая перфузия плаценты наблюдается при маловодии, так как кровь зародыша в данном случае поступает в плаценту менее активно [20].

Следует отметить, что патофизиология переносимой беременности до конца не изучена. Однако четко установлено, что любые патологические проявления у плода при переносимой беременности не связаны с плацентарной незрелостью или «старением» плаценты [16].

Сигнальные молекулы: контроль созревания и инволюции плаценты

Сигнальные молекулярные механизмы созревания плаценты до конца не изучены. Экспериментальные исследования показали, что вся программа генетического развития плаценты, включая инвазию, дифференцировку, рост и старение плодовой части плаценты, может модулироваться с помощью различных факторов: кислорода, белков внутриклеточного матрикса, цитокинов, факторов роста, простагландинов, лейкотриенов и гормонов.

Слияние клеток цитотрофобласта и функциональная дифференцировка ворсинчатого трофобласта специфично регулируется глюкокортикоидами и хорионическим гонадотропином (ХГЧ). Эти гормоны также играют физиологическую роль в дифференцировке трофобласта. ХГЧ может быть очень важен на ранних сроках беременности, когда его продукция максимальна, в то время как эстриол, продуцируемый плацентой, и кортизол, секретируемый почками плода, могут быть вовлечены в поздние стадии созревания и «старения» трофобласта [26]. Согласно гипотезе, предложенной Cronier и соавт., продукция стероидных гормонов может влиять на морфологические и функциональные изменения трофобласта в период гестации, в частности, эстрадиол стимулирует образование синцития и секрецию ХГЧ. Эстрадиол также необходим для созревания трофобласта [14].

В процессы дифференцировки, созревания и «старения» плаценты вовлечено множество генов. Ген PL74/gdf15/MIC-1 и семейство цитокинов TGF- β контролируют апоптоз и дифференцировку трофобласта. Развитие трофобласта определяется также генами PL48 серин-треонин протеин киназы, RBK-1, туникамицин-контролирующим геном, катепсин D-подобным геном (DAP-1) и генами, продукты которых вовлечены в процесс возникновения гипоксии (HRF-1, 2, 6, 8 и HIF-1- α , HIF-1- β и hepar-1). Слияние клеток цитотрофобласта индуцирует ген синцитин и ERF-3. Эндоглин, PlGF, TGF- β 3, IGF-II, IGFBP-1 и плацентарная IGFBP протеаза участвуют в регуляции пролиферации цитотрофобласта и его инвазии. Гомеостатические гены DLX4, HB24, MSX2 и MOX2 также играют роль в развитии эпителиально-мезенхимных отношений в плаценте. Транскрипционные факторы, такие как TEF-5, Hand 1, NEB, HASH-2 и два продукта гена EST играют регуляторную роль в развитии плаценты [28, 32].

Циклин E, активирующий циклинзависимую киназу-2, обычно экспрессируется в опухолевых тканях и отсутствует в нормальных тканях; он регулирует клеточную пролиферацию, дифференцировку и старение. Повышенная экспрессия циклина E может быть связана с процессами старения и неэффективной адаптацией плаценты [13].

Важная роль в процессе развития и инволюции ворсинчатого древа принадлежит различным факторам васкуляризации (эндотелиальные факторы, факторы капиллярного роста и др.). Утверждение о том, что гипоксия может стимулировать ангиогенез [38] и, следовательно, иметь значительную роль в плацентарном развитии, подтверждает концепцию об ускоренном плацентарном созревании, наблюдаемом в некоторых случаях преэклампсии. В плацентах с изменениями кровотока наблюдается раннее старение экстраклеточного матрикса (с преобладанием коллагена I типа в периваскулярном пространстве). В стареющей плаценте с помощью иммуногистохимических методов идентифицируются HLA-DR+ клетки, что говорит о нормальных взаимоотношениях между плодовыми антигенами и популяцией Т-клеток даже на поздних сроках беременности [21].

В заключение следует отметить, что механизмы, детерминирующие продолжительность жизни трофобласта плаценты, еще неизвестны, не смотря на то что одновременно эти же механизмы участвуют в определении срока родов. Современные достижения генетики развития позволяют согласиться с мнением исследовате-

лей, считавших еще в 20-х годах XX века, что продолжительность существования трофобласта генетически детерминирована.

Еще в середине XX столетия известный классик отечественной плацентологии А.И. Брусиловский писал: «...мы постепенно приближаемся к прочтению плаценты как визитной карточки плода...». Тщательный анализ современных молекулярно-биологических данных формирования и развития плаценты человека позволяет нам считать несостоятельной теорию «старения» плаценты и утверждать, что описанные морфофункциональные изменения плаценты в процессе беременности являются не следствием инволюции, а закономерными компенсаторными реакциями, направленными на обеспечение нормального роста и развития плода.

Литература

1. Говорка Э. Плацента человека. — Варшава: Польское государственное медицинское издательство, 1970. — 470 с.
2. Калашникова Е.П. Клинико-морфологические аспекты плацентарной недостаточности // Арх. пат. — 1988. — В. 5. — С. 99–105.
3. Калашникова Е.П. Патологическая диагностика недостаточности плаценты при различных формах патологии матери // Арх. пат. — 1986. — № 9. — С. 14–20.
4. Милованов А.П. Патология системы мать-плацента-плод. — М.: Медицина, 1999. — 448 с.
5. Михайлова Н.П. Гистозиматические особенности плаценты в норме и при некоторой акушерской патологии. — Горький: Горьковский медицинский институт, 1977. — 73 с.
6. Савельева Г.М., Федорова М.В., Клименко П.А., Сичинава Л.Г. Плацентарная недостаточность. — М.: Медицина, 1991. — 276 с.
7. Субботин М.Я., Донских Н.В., Брусиловский А.И., Новиков В.Д. Плацента человека // Сборник научных статей: «Гистофизиология и гистопатология внезародышевых органов человека и млекопитающих». — Новосибирск, 1971. — С. 3–62.
8. Цинзерлинг А.В. Современные инфекции. Патологическая анатомия и вопросы патогенеза. — СПб.: Сотис, 1993. — 363 с.
9. Цинзерлинг В.А., Мельникова В.Ф. Перинатальные инфекции. Вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клинико-морфологических сопоставлений: Практическое руководство. — СПб.: Элби СПб, 2002.
10. Becker V. Pathologie der Austerfung der Placenta. In: Die Placenta des Menschen. Becker V., Shiebler Th.H., Kubli F. (eds.). — Stuttgart, 1981. — S. 266–281.
11. Benirschke K., Kaufmann P. // Pathology of the Human Placenta. — 3rd ed. — New York: Springer-Verlag, 1990. — 720 p.
12. Boyd P.A. Quantitative studies of the normal human placenta from 10 weeks of gestation to term // Early Hum. Devel. — 1984. — Vol. 9. — P. 297–307.
13. Bukovsky A., Cekanova M., Caudle MR et al. Variability of placental expression of cyclin E low molecular weight variants // Biol Reprod. — 2002. — Vol. 67, N. 2. — P. 568–74.
14. Cronier L., Guibourdenche J., Niger C., Malassine A. Oestradiol stimulates morphological and functional differentiation of human villous cytotrophoblast // Placenta. — 1999. — Vol. 20, N. 8. — P. 669–676.

15. *Fenley M.R., Burton G.J.* Villous composition and membrane thickness in the human placenta at term: a stereological study using unbiased estimators and optimal fixation techniques // *Placenta*. — 1991. — Vol. 12. — P. 131–142.
16. *Fox H.* Aging of the placenta // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* — 1997. — Vol. 77. — P. 171–175.
17. *Frank H-G., Malekzadeh F., Kertschanska S. et al.* Immunohistochemistry of two different types of placental fibrinoid // *Acta Anat.* — 1994. — Vol. 150. — P. 55–68.
18. *Fukuda M., Okuyama T., Furuya H.* Growth and function of the placenta — with special reference to various enzymes involved in the biosynthesis of steroids in the human placenta // *Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi*. — 1986. — Vol. 38, N. 3. — P. 411–416.
19. *Geier G., Schuhman R., Kraus H.* Regional unterschiedliche Zellproliferation innerhalb der Placentome reifer menschlicher Placenten: autoradiographische Untersuchungen // *Arch Gynecol.* — 1975. — Vol. 218. — P. 31–37.
20. *Gill R.W., Warren P.S., Garrett W.J., Kossoff G., Stewart A.* Umbilical vein blood flow. Chervenack F.A., Isaacson G.C., Campbell S. eds. // *Ultrasound in obstetrics and gynecology*. Boston: Little, Brown. — 1993. — Vol. 3. — P. 587–595.
21. *Giordano-Lanza G., Soscia A., Montagnani S.* Morpho-functional aspects of human placental vessels // *Ital J Anat Embryol.* — 1995. — Vol. 100, N. 1. — P. 309–316.
22. *Iverson I.E., Farsund T.* Flow cytometry in the assessment of human placental growth. *Acta Obstet Scand.* — 1985. — Vol. 64. — P. 605–607.
23. *Jackson M.R., Mayhew T.M., Boyd P.A.* A quantitative description of the elaboration and maturation of villi from 10 weeks of gestation to term // *Placenta*. — 1992. — Vol. 13. — P. 357–370.
24. *Kara SA, Toppare MF, Avsar F, Caydere M.* Placental aging, fetal prognosis and fetomaternal Doppler indices // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* — 1999. — Vol. 82, N. 1. — P. 47–52.
25. *Kudo T, Izutsu T, Sato T.* Telomerase activity and apoptosis as indicators of ageing in placenta with and without intrauterine growth retardation. // *Placenta*. — 2000. — Vol. 21, N 5–6. — P. 493–500.
26. *Malassine A, Cronier L.* Hormones and human trophoblast differentiation: a review // *Endocrine*. — 2002. — Vol. 19, N 1. — P. 3–11.
27. *Mayhew T.M., Jackson M.R., Boyd P.A.* Changes in oxygen diffusive conductances of human placentae during gestation (10–41 weeks) are commensurate with the gain in fetal weight // *Placenta*. — 1993. — Vol. 14. — P. 51–61.
28. *Morrish D.W., Dakour J., Li H.* Life and death in the placenta: new peptides and genes regulating human syncytiotrophoblast and extravillous cytotrophoblast lineage formation and renewal // *Curr Protein Pept Sci.* — 2001. — Vol. 2, N 3. — P. 245–259.
29. *Parmley T.* Placental senescence // *Adv Exp Med Biol.* — 1984. — Vol. 176. — P. 127–32.
30. *Rosso P.* Placenta as an ageing organ // *Curr Concept Nutr.* — 1976. — Vol. 4. — P. 23–41.
31. *Sands J., Dobbing J.* Continuing growth and development of third trimester human placenta. — 1985. — Vol. 6. — P. 13–22.
32. *Simpson H., Robson S.C., Bulmer J.N. et al.* Transforming growth factor beta expression in human placental bed during early pregnancy // *Placenta*. — 2002. — Vol. 23, N 1. — P. 44–58.
33. *Smith S.C., Baker P.N., Symonds E.M.* Placental apoptosis in normal human pregnancy. // *Am J. Obstet Gynecol.* — 1997. — Vol. 177, N 1. — P. 57–65.
34. *Valenzuela B.A., Mendez G.A.* Premature aging of the placenta. Ultrasonic diagnosis // *Ginecol Obstet Mex.* — 1995. — Vol. 63. — P. 287–292.
35. *Varma VA, Kim KM.* Placental calcification: ultrastructural and X-ray microanalytic studies // *Scan Electron Microsc.* — 1985. — Vol. 4. — P. 1567–72.
36. *Vincent R.A., Huang P.C., Parmley T.H.* Proliferative capacity of cell cultures derived from the human placenta // *In vitro*. — 1976. — Vol. 32. — P. 649–653.
37. *Vorherr H.* Placental insufficiency in relation to postterm pregnancy and fetal postmaturity: evaluation of fetoplacental function: management of the postterm gravida // *Am J. Obstet Gynecol.* — 1975. — Vol. 123. — P. 67–103.
38. *Wheeler T., Elcock C.L., Anthony F.W.* Angiogenesis and placental environment // *Placenta*. — 1995. — Vol. 16. — P. 289–296.
39. *Winick M., Coscia A., Noble A.* Cellular growth in human placenta. 1. Normal cellular growth // *Pediatrics*. — 1967. — Vol. 39. — P. 248–251.

«AGING» OF PLACENTA

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

■ **The summary:** As the nature of any intrinsic biologic aging process or even of its existence independent of disease is unknown, it is impossible to state whether or not the placenta gets old. There are two main conceptions to describe the morphological and physiological changes of placenta at term. It is widely believed that during the relatively short duration of normal pregnancy the placenta progressively ages and is, at term, on the verge of decline into morphological and physiological senescence. Several placental functions decrease near term, but it is impossible to attribute these to aging. In fact, some of them may represent adaptive additional maturation or pathological processes. The genetic differentiation/invasion/maturation programs of placental cells could be modulated by their environment: oxygen, extracellular matrix, and soluble factors (cytokines, growth factors, and hormones).

■ **Key words:** placenta, aging, trophoblast, terminal villi, fibrinoid.

**Ж.В. Беспалова, Н.И. Волков,
В.И. Кулаков**

Научный Центр акушерства,
гинекологии и перинатологии РАМН,
Москва

РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА НАРУЖНОГО ГЕНИТАЛЬНОГО ЭНДОМЕТРИОЗА У ЖЕНЩИН С БЕСПЛОДИЕМ

■ В статье сообщается о результатах анализа достоверности симптомов наружного генитального эндометриоза. Математическая обработка указанных признаков с применением формулы полной вероятности позволила вычислить статистическую вероятность эндометриоза при наличии каждого признака в отдельности или при их случайном сочетании у женщины с бесплодием и регулярным овуляторным менструальным циклом.

■ **Ключевые слова:** эндометриоз, бесплодие, ранняя диагностика, болевой синдром

Наружный генитальный эндометриоз является одним из наиболее распространенных заболеваний женщин репродуктивного возраста, сочетающихся с бесплодием. Заболевание прочно удерживает второе место в структуре гинекологической патологии. В последние годы на 12% выросла частота заболеваемости эндометриозом, что подчеркивает важное медико-социальное значение данной проблемы [3].

Типичными клиническими проявлениями наружного генитального эндометриоза являются болевой синдром, нарушение репродуктивной и менструальной функции. Эти симптомы не являются специфичными и встречаются также при воспалительных, опухолевых заболеваниях матки и придатков, что объясняет определенные трудности в своевременной диагностике наружного генитального эндометриоза [6, 7].

Ранняя диагностика наружного генитального эндометриоза чрезвычайно сложна. Свидетельством этого является тот факт, что 88% женщин, страдающих эндометриозом, до момента установления истинного диагноза от 1 года до 7 лет наблюдаются с диагнозом «хронический сальпингоофорит» [2]. При этом в лечении используются многократные курсы противовоспалительной терапии, лечебные гидротубации, повторные диагностические выскабливания эндометрия, что снижает вероятность восстановления репродуктивной функции [2, 4].

Не вызывает сомнения, что специфическое лечение наружного генитального эндометриоза должно начинаться как можно раньше, так как максимальной частоты наступления беременности (78%) удается добиться у женщин до 35 лет, при длительности бесплодия — до 3 лет [4]. Кроме того, прогрессирующий характер заболевания, вовлечение в патологический процесс соседних органов значительно усложняют проведение реабилитационных мероприятий и порой приводит к необходимости отказа от реализации детородной функции [6].

В современной гинекологии отсутствует диагностический метод, позволяющий заподозрить наружный генитальный эндометриоз на амбулаторном этапе обследования пациентки с бесплодием. Исключение составляет УЗИ малого таза, позволяющее диагностировать эндометриоидные кисты яичников и аденомиоз [7].

Указанные факты обуславливают актуальность поиска методов ранней диагностики наружного генитального эндометриоза у женщин с бесплодием.

Материал и методы исследования

В целях установления признаков заболевания, которые позволяют уже при первичном обращении пациентки с бесплодием заподозрить наружный генитальный эндометриоз, проведен ретроспективный анализ результатов клинико-лабораторного обследования 300 женщин с бесплодием и регулярным овуляторным менструальным циклом, обратившихся в отделение восстановления и сохранения репродуктивной функции НЦАГиП.

После лапароскопии и установления диагноза все пациентки были разделены на группы (в зависимости от механизма бесплодия): I группу составили 150 женщин с бесплодием и наружным генитальным эндометриозом (проходимость маточных труб сохранена); во II (контрольную) группу вошли 150 женщин, страдающих бесплодием, обусловленным спаечным процессом в малом тазу (при непроходимых маточных трубах).

Был проведен ретроспективный анализ результатов клиничко-лабораторного обследования. Возраст обследованных больных колебался от 19 до 43 лет и составлял в среднем $31,5 \pm 1,7$ лет. Все пациентки имели двухфазный овуляторный менструальный цикл, с продолжительностью II фазы в среднем 14 дней и разницей температуры в I и II фазе не менее $0,5^\circ\text{C}$.

В исследование были включены женщины, страдающие первичным и вторичным бесплодием, не имеющие признаков активного воспалительного процесса в малом тазу (по данным лапароскопии). У всех больных функциональное состояние маточных труб определено на основании данных гистеросальпингографии и интраоперационной хромогидротубации.

В работе были использованы следующие методы: клиничко-анамнестическое исследование (включающее особенности анамнеза, клинических проявлений, менструальной и репродуктивной функции); УЗИ органов малого таза; гистеросальпингография; определение гормонов в плазме крови (эстрадиола и прогестерона); лапароскопия и гистероскопия; морфологическое исследование образцов эндометрия и других биоптатов.

Достоверная значимость результатов исследования оценена методом вариационной математической статистики (с использованием программы «Statistika»). Статистическая вероятность заболевания вычислена с применением формулы из теории вероятностей [1].

Результаты исследования

При анализе клиничко-анамнестических данных было установлено, что подавляющее большинство пациенток (87% в I и 82% во II группе) предъявляли жалобы на боли внизу живота. При выявлении связи болевого синдрома с менструальным циклом, половым актом и актом дефекации было установлено, что дисменорея, диспареуния, дисхезия и периодические боли внизу живота одинаково часто встречались у пациенток обеих групп (табл. 1).

При детальном изучении болевого синдрома обращали особое внимание на сроки нача-

ла, динамику силы болей за время заболевания, факторы, провоцирующие усиление болей, а также субъективное описание характера болей женщинами (локализация, степень выраженности, характер).

При этом было отмечено, что в I группе боли чаще возникали с менархе (у 86%), а во II группе — после перенесенных воспалительных заболеваний (у 65%), а также после искусственных абортов и самопроизвольных выкидышей (у 18%).

98,7% женщин с эндометриозом отмечали прогрессивное усиление болей с течением времени, в то время как у 96% женщин со спаечным процессом боли усиливались в периоды обострения хронических воспалительных заболеваний органов малого таза, после предварительной физической нагрузки и интеркуррентных заболеваний (см. табл. 1).

Анализ менструальной функции у больных эндометриозом не выявил характерных признаков этого заболевания: средний возраст менархе составил 12,7 лет, средняя длительность менструального цикла — 27,4 дня, средняя длительность менструального кровотечения — 5,4 дня. Сравнение с аналогичными показателями контрольной группы не имело достоверных отличий (табл. 2).

У всех больных отмечено снижение генеративной функции. При этом у 71,3 % пациенток с эндометриозом бесплодие было первичным, в

Таблица 1

Особенности болевого синдрома у женщин с эндометриозом и со спаечным процессом в малом тазу

Характеристика болевого синдрома	I группа	II группа
1. Частота болевого синдрома	131 (87,3%)	123 (82%)
2. Дисменорея	121 (80,6%)	112 (74,6%)
3. Диспареуния	66 (44%)	53 (35,3%)
4. Дисхезия	23 (15,3%)	19 (12,7%)
5. Срок возникновения болевого синдрома: — с менархе; — после воспалительных процессов; — после абортов/выкидышей; — после противовоспалительной терапии	86%* 8% 6% 3%	12,7% 65%* 18% 1,3%
6. Динамика развития болевого синдрома с момента возникновения: — прогрессивное усиление болей с течением времени; — усиление болей в периоды обострения воспалительного процесса, физической нагрузки, интеркуррентных заболеваний	98,7%* 2%	1,3% 96%*

* $p < 0,05$.

то время как среди пациенток II группы преобладало вторичное бесплодие (65,4%). Большинство женщин II группы ранее перенесли искусственные аборт (58%), из них у 50% послеоперационный период осложнился воспалительным процессом матки и придатков, а также повторным выскабливанием в связи с остатками плодного яйца.

Анализ перенесенных заболеваний выявил, что в группе женщин с эндометриозом достоверно реже встречались хронические воспаления матки и придатков (8% против 79,3%) и половые инфекции (11,3% против 35,3%). Обращало внимание, что каждая третья пациентка этой группы от 1 до 4 раз в жизни подвергалась выскабливаниям эндометрия в целях уточнения полноценности пролиферативно-секреторных процессов в нем. Частота заболеваний сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта и мочевыводящих путей в исследуемой и контрольной группах достоверно не отличалась. Для всех больных была характерна довольно высокая частота детских инфекций (89,3% в I и 94% во II группе) и хронической патологии ЛОР-органов (53% в I и 6% во II группах).

Средняя продолжительность наблюдения от появления первых жалоб до поступления в отделение репродукции Центра составляла $4,3 \pm 1,2$ года. На догоспитальном этапе подавляющее большинство пациенток обеих групп (259 из 300)

получали длительное консервативное лечение, включавшее антибактериальную терапию и физиотерапевтическое воздействие. При этом у 80% пациенток со спаечным процессом наступило улучшение состояния, в то время как у 65% пациенток с эндометриозом состояние осталось без динамики а у каждой пятой — ухудшилось. Кроме того, больным обеих групп проводились неоднократные циклы индукции овуляции, ИОСМ и попытки ЭКО и ПЭ, которые ни в одном случае не привели к восстановлению репродуктивной функции и рождению ребенка.

При анализе данных бимануального исследования (оценивались размер, подвижность, болезненность матки и придатков, болезненность при пальпации переднематочного и задоматочного пространства) нам не удалось выявить признаков, которые достоверно бы свидетельствовали в пользу наличия у пациентки эндометриоза.

Графики базальной температуры подтвердили, что все пациентки имели регулярный овуляторный менструальный цикл; продолжительность II фазы составляла в среднем 14 дней, разница температуры в I и II фазе была не менее 0,5 градусов.

Гормональное исследование не выявило снижения секреции эстрадиола и прогестерона у женщин исследуемой и контрольной групп. Уровень эстрадиола в плазме крови (на 5–7 день цикла) в среднем составлял 230,8 пмоль/л в I и 210 пмоль/л во II группе, прогестерон, определенный на 21–23 день цикла — 35 нмоль/л и 32 нмоль/л соответственно. Данные результаты соответствуют нормативным показателям концентрации гормонов в плазме крови женщин репродуктивного возраста с регулярным менструальным циклом [5].

Гистероскопия, проводившаяся одновременно с лапароскопическим вмешательством, последующее гистологическое исследование выявили отсутствие патологических изменений в полости матки у 85,3% женщин I группы и 82,1% II группы, при этом полноценные пролиферативно-секреторные процессы в эндометрии имели 98,7% женщин I и 98% II группы. Структура патологии эндометрия представлена следующим образом: полипы эндометрия (6 % в I группе и 7,3% во II группе), гиперплазия эндометрия (4,7 и 3,3% соответственно), хронический эндометрит (4 и 7,3 % соответственно).

Таким образом, детальный анализ жалоб, анамнеза и результатов обследования помогли выделить среди всех имевшихся признаков четыре наиболее часто встречающиеся и охватывающие большее количество (от 70 до 90 %) обследованных больных с эндометриозом:

Таблица 2

Характеристика менструальной функции I и II групп

Признак	I группа	II группа
Возраст менархе (годы)	$12,7 \pm 1,6$	$13,1 \pm 1,8$
Длительность менструального цикла	$27,4 \pm 0,6$	$28,0 \pm 0,8$
Длительность менструального кровотечения	$5,4 \pm 1,2$	$4,6 \pm 0,9$
Нарушение менструальной функции: дисменорея	80,6%	74,6%
ациклические выделения	4,3%	3,1%

Таблица 3

Особенности репродуктивной функции

	I группа	II группа
Первичное бесплодие	107 (71,3%)	52 (34,6%)
Вторичное бесплодие	43 (28,7%)	98 (65,4%)
Исход беременности: роды	28 (18,7%)	31 (20,7%)
искусственные аборты	35 (23,3%)	87 (58%)
выкидыши	17 (11,7%)	21 (14%)
Воспалительные осложнения после абортов (в % от числа перенесших аборты)	11,4%	50%

Таблица 4

Результаты вычисления статистической вероятности наличия эндометриоза

Симптом / Сочетание симптомов	Вероятность НГЭ, %
Отсутствие эффекта от противовоспалительной терапии	69,5
Бесплодие I	71,3
Боль с менархе	83
Прогрессивное усиление болей с течением времени*	91,3
Отсутствие эффекта от противовоспалительной терапии Бесплодие I	85,3
Боль с менархе Отсутствие эффекта от противовоспалительной терапии	85,3
Боль с менархе Бесплодие I	87,3
Боль с менархе Прогрессивное усиление болей*	94,7
Прогрессивное усиление болей* Отсутствие эффекта от противовоспалительной терапии	96,7
Прогрессивное усиление болей* Бесплодие I	97,3
Боль с менархе Бесплодие I Отсутствие эффекта от противовоспалительной терапии	90,7
Боль с менархе Прогрессивное усиление болей* Отсутствие эффекта от противовоспалительной терапии	92
Боль с менархе Прогрессивное усиление болей* Бесплодие I	97,7
Прогрессивное усиление болей* Бесплодие I Отсутствие эффекта от противовоспалительной терапии	98
Сочетание всех симптомов	98

* Симптом «прогрессивное усиление болей» с вероятностью в 91,3% свидетельствует о наличии наружного генитального эндометриоза, а при сочетании с другими симптомами повышает точность диагностики заболевания до максимальной — 98%.

- возникновение болевого синдрома с менархе (у 83%);
- усиление болей с течением времени (у 99%);
- первичное бесплодие (у 71,3%);
- отсутствие эффекта от противовоспалительного лечения (у 69,5%).

Данные симптомы заболевания с математической точки зрения являются дискретными случайными величинами, т. е. величинами, которые могут принимать конечное или счетное множество значений. В связи с этим для вычисления статистической вероятности эндометриоза целесообразно использовать формулу полной вероятности.

$$P(A) = \sum_{i=1}^n P(B_i) \times P(A/B_i), \text{ где}$$

P — вероятность;
 A — наличие события (в данном случае — эндометриоза);
 Σ — сумма;
 n — количество признаков;
 i — конкретный признак;
 B — симптом.

Математическая обработка указанных признаков с применением формулы полной вероятности позволила вычислить статистическую вероятность эндометриоза при наличии каждого признака в отдельности или при их случайном сочетании у женщины с бесплодием и регулярным овуляторным менструальным циклом (табл. 4).

Как видно из таблицы, при наличии одного из 4-х наиболее часто встречающихся признаков вероятность наличия эндометриоза находилась в диапазоне от 70 до 91,3%.

Так, отсутствие эффекта от противовоспалительной терапии позволяет диагностировать НГЭ в 70% случаев, первичное бесплодие — в 70,7%, начало болевого синдрома с менархе — в 83,3% случаев, прогрессивное усиление болей с течением времени — в 91,3%.

Однако в случае сочетания признаков заболевания вероятность диагноза повышалась и составляла

- при комбинации любых двух признаков 85–97%;
- при комбинации трех любых признаков 92–97,7%;
- при комбинации четырех любых признаков — 98%.

Таким образом, комплекс клинико-анамнестических признаков у пациенток с бесплодием (начало болевого синдрома с менархе, прогрессирующее усиление болей с течением времени, первичное бесплодие, отсутствие эффекта от противовоспалительного лечения) позволяет заподозрить наружный генитальный эндометриоз и обосновывает необходимость раннего лапароскопического обследования для уточнения диагноза и проведения адекватного лечения.

При подозрении на наружный генитальный эндометриоз у пациентки с бесплодием после проведения комплексного обследования (включающего ультразвуковое исследование, гистеросальпингографию, гормональный, инфекционный и иммунологический скрининг) необходимо лапароскопическое обследование в целях уточнения диагноза и проведения адекватного лечения.

Вместе с тем, учитывая выявленную в ходе исследования низкую частоту патологии эндометрия, полноценные пролиферативно-секреторные процессы в нем, сохранение ритма секреции прогестерона и эстрадиола больных эндометриозом (в сравнении с контрольной группой), целесообразно воздерживаться от проведения необоснованных диагностических выскабливаний на этапе обследования женщин с бесплодием при сохраненном овуляторном менструальном цикле [6].

Литература

1. Бронштейн И.Н., Семендяев К.А. Справочник по математике. — М.: Наука, 1986. — 544 с.
2. Волков Н.И. Бесплодие при наружном генитальном эндометриозе (клиника, диагностика, патогенез, лечение): Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 1996. — 28 с.
3. Государственный доклад о состоянии здоровья населения РФ в 2001 г. // Здоровоохранение РФ. — № 3. — 2003. — С. 9–10.
4. Корнеева И.Е. Современная концепция диагностики и лечения бесплодия в браке: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 2003. — 38 с.
5. Фанченко Н.Д. Роль радиоиммунологических методов исследования в диагностике причин женского бесплодия: Сб. науч. тр.: Диагностика и лечение бесплодного брака. — М., 1998. — С. 132–137.
6. The Canadian Consensus Conference on Endometriosis // Journal SOGC. — Vol. 21, N 5–6. — 1999.
7. Spaczynski R.Z., Duleba A.J. Diagnosis of endometriosis // Semin Reprod Med. — 2003. — 21(2): 193–208.



**В.В. Корхов, Е.А. Лесик,
М.А. Петросян**

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

ИССЛЕДОВАНИЕ И ПОИСК НОВЫХ ГЕСТАГЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ ИХ В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ

■ В настоящей статье представляются данные о широком спектре использования гестагенных препаратов в акушерстве и гинекологии, многолетних экспериментальных исследованиях фармакологии (гестагенной активности и других фармакологических свойств) новых отечественных гестагенных соединений.

■ **Ключевые слова:** гестагены, эстроген-гестагенные препараты, гестагенный эффект, контрацептивная активность, крысы, кролики

Гестагенные и эстроген-гестагенные препараты находят широкое применение в акушерстве, гинекологии и эндокринологии. Многие из них обладают контрацептивным действием. Однако имеются и такие эстроген-гестагенные препараты, которые не обладают контрацептивным действием, например климонорм, климен, норколут, и предназначены для применения только в лечебных целях.

В гинекологической практике в основном применяют стероидные препараты, обладающие эстрогенным, антиэстрогенным действием и лишённые андрогенных и анаболических свойств. Широкое применение эстроген-гестагенные препараты находят в целях контрацепции, причем с годами изменяется спектр их качественного состава, уменьшаются дозы их стероидных компонентов, модифицируются способы, режимы назначения и введения их в организм женщины, разрабатываются новые показания к их применению [6, 7].

Так, у женщин старшего репродуктивного и перименопаузального возраста применение гормональной контрацепции было ограниченным. Исследования М.А. Тарасовой [14] показали важность рассмотрения гормональной контрацепции с позиций возрастной физиологии и патологии репродуктивной системы, комплексного применения эстроген-гестагенных препаратов как для контрацепции, так и коррекции гормональной недостаточности яичников в указанных возрастных группах женщин.

При терапии различных гинекологических заболеваний используются свойства прогестинов подавлять овуляцию за счет их влияния на гипоталамо-гипофизарно-яичниковую систему, вызывать атрофию эндометрия, децидуальную трансформацию, предупреждающую гиперпластические процессы железистой ткани органов мишеней и др. В связи с этим эстроген-гестагенные препараты используются для лечения альгодисменореи, предменструального синдрома, эндокринных форм бесплодия, дисфункциональных маточных кровотечений, при климактерическом синдроме, для заместительной терапии постовариэктомического синдрома, при железисто-кистозной гиперплазии эндометрия и других заболеваниях [1, 2, 3]. Гестагены находят применение и для терапии невынашивания [13].

Быстрое развитие клинической фармакологии, использование тех или иных гестагенных препаратов в акушерско-гинекологической практике идет параллельно с теоретическими работами, которые представляют новые факты для размышлений, понимания фармакодинамики и фармакокинетики гестагенных соединений. Коль скоро мы оперируем синтетическими гестагенами в клинике, неплохо было бы разобраться с взаимодействием родо-

начальника этой группы веществ прогестерона, не говоря уже об агонистах прогестерона, с так называемыми прогестероновыми рецепторами.

Согласно современным представлениям, эффекты прогестерона реализуются двумя рецепторами белковой природы, названными А и В, которые контролируются одним геном и действуют как лигандактивированные факторы транскрипции для регуляции экспрессии репродуктивных генов-мишеней [15]. Исследованиями было показано, что нулевая мутация обоих белков у мышей ведет к плеотропным, репродуктивным расстройствам. Изоформы прогестероновых рецепторов функционально различны, что отражается на их физиологической роли в репродуктивных системах. Однако следует признать, что функциональная характеристика прогестероновых рецепторов еще находится в стадии изучения.

Материалы и методы

Экспериментальные исследования выполнены на кроликах породы «Шиншилла» и крысах линии Вистар, полученных из питомника «Рапполово» РАМН. Гестагенную активность определяли в опытах на инфантильных кроликах самках в тесте Clauberg-McPhail (оценка секреторной трансформации эндометрия) и тесте Corner-Allen на овариэктомированных половозрелых кроликах (на сохранение беременности). Контрацептивную активность определяли на половозрелых крысах самках, которым с первого дня беременности вводили испытуемые эстроген-гестагенные комбинации в течении 2–3 эстральных циклов, далее регистрировали наличие или отсутствие контрацептивного эффекта. Андрогенную, анаболическую активность определяли методом Hershberger, эстрогенную — методом Dorfman. Полученные данные обрабатывали методом регрессионного анализа и использовали t-критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

Коллектив фармакологов лаборатории фармакологии НИИ АГ им. Д.О. Отта РАМН уже на протяжении более 35 лет проводит исследования фармакологической активности стероидных соединений, их фармакодинамики, токсикологических параметров совместно с ИОХ РАН (Москва), ЦХЛС-НИХФ, Центром «Биоинженерии» РАН (Москва) и другими ведущими институтами химического профиля страны. Одним из направлений этих исследований было изучение гестагенной активности и других фармакологических характеристик нового класса модифицированных гестагенов: 16 α ,17 α -циклоалканопрогестеронов

(прегна-D $\alpha_{3,7}$ -пентаранов), синтезированных в ИОХ РАН А.В. Камерницким, И.С. Левиной [5]. В этих совместных с московскими химиками исследованиях было показано, что для проявления биологической активности в ряду производных прогестерона необходимы обе полярные: Δ^4 -3-кето и 20-кетогруппировка. Существенное значение имеет также их взаиморасположение в пространстве, обусловленное окружением и определяющее величину полярной составляющей в стероидрецепторном взаимодействии [9]. Была высказана концепция биологической мультифункциональности стероидных соединений, согласно которой последние регулируют в организме осуществление целого набора процессов, включающего не только основной эффект, но и побочное действие. Фармакологическое исследование D'-пентаранов, выполненное нами, показало, что эти модифицированные стероидные соединения обладают гестагенной активностью при внутримышечном введении в тесте Clauberg-McPhail на инфантильных кроликах. Наиболее выраженная гестагенная активность отмечена у 16 α , 17 α -циклогексанопротестерона, которая превышает активность прогестерона в 9,3 раза. Анализ полученных данных показывает, что способность сохранять беременность в тесте Corner-Allen у овариэктомированных животных усиливается с увеличением размера дополнительного карбоцикла (D') и является наибольшей у соединений с насыщенным D'-кольцом 6 α -метил-16 α , 17 α -циклогексанопротестерон (таблица).

Исследование контрацептивной активности комбинаций эстрогена и D'-пентаранов показало, что они обладают контрацептивной активностью, причем она наиболее выражена (100%) у 6 α -метил-16 α , 17 α -циклогексанопротестерона [11]. D'₄-, D'₅-пентараны, ненасыщенные в кольце D', имеют более выраженную контрацептивную активность, чем насыщенные аналоги.

Вместе с тем отсутствует четкая зависимость между прогестагенной и контрацептивной активностью в ряду D'-пентаранов. Нами было установлено, что контрацептивная и антиовуляторная активность пентаранов (в комбинации с синтетическим эстрогеном) зависит от размера кольца D' и его конформации (по данным рентгеноанализа структуры). На основании выполненных исследований был разработан оригинальный эстроген-прогестагенный контрацептивный препарат мецигепрон, запатентованный в 5 странах.

Значительный прогресс был достигнут в результате многолетних совместных исследований с ЦХЛС-НИХФИ (Москва), где осуществлялся

Таблица

Гестагенная активность D'-пентаранов

Соединение	Тест Clauberg-McPhail				Тест Corner-Allen, % сохранения blastocист, 0,2 мг/кг, п/к
	Путь введения	Число животных	Интервал доз, мг/кг	Относительная активность	
Прогестерон	П/к	53	0,4–0,08	1,0	60,0
16 α ,17 α -цикло- алканопрогестерон	То же	28	0,08–0,008	8,8	20,6
16 α ,17 α -цикло- бутенопрогестерон	— " —	24	0,08–0,008	1,4	14,6
16 α ,17 α -цикло- пентенопрогестерон	— " —	23	0,08–0,008	3,1	14,0
16 α ,17 α -цикло- бутанопрогестерон	— " —	15	0,08–0,008	4,7	27,6
16 α ,17 α -цикло- пентанопрогестерон	— " —	20	0,08–0,008	3,5	44,0
16 α ,17 α -цикло- гексенопрогестерон	— " —	24	0,04–0,008	1,2	77,0
16 α ,17 α -цикло- гексанопрогестерон	— " —	14	0,08–0,008	9,3	81,0
6 α -метил- 16 α ,17 α -цикло- гексанопрогестерон	— " —	18	0,5–0,004	4,7	92,0

Г.С. Гриненко, Г.М. Кадатским направленный синтез новых производных прогестерона (прегна-нового ряда). Нами были фармакологически изучены десятки стероидных соединений, многие из которых оказались высокоактивными гестагенами (мегестрола ацетат, ацетомепрегенол, моноацетат мепрегенола, мегестрола капронат, валерианат АМОЛа, изопропиловый эфир АМОЛа, бутагест и др.) [4,8,12].

Гестагенная активность указанных стероидных соединений определялась в двух тестах Clauberg-McPhail и Corner-Allen (на сохранение беременности у овариэктомированных крольчих).

Исследование гестагенной активности на инфантильных крольчихах-самках (тест Clauberg-McPhail) показали, что изученные соединения способны вызвать значительные секреторные (прегравидные) изменения в эндометрии эстрогенподготовленных животных.

Так, было установлено, что ацетомепрегенол и моноацетат мепрегенола при введении внутрь в тесте Clauberg-McPhail по гестагенной активности в 26 раз превышает активность прогестерона. Еще более активным оказался изопропиловый эфир АМОЛа, который в 46,6 раза активнее прогестерона. Уникальную гестагенную активность обнаружил бутагест, который в 103 раза превышает по активности прогестерон [10]. Известно, что обнаружение высокоактивных препаратов позволяет создавать эффективные микродозированные препараты с минимальным побочным действием. Уместно отметить, что дюфастон и утрожестан

являются низкоактивными гестагенами и их действие проявляется в больших дозах. Анализ взаимосвязи между химической структурой (рисунок) и гестагенной активностью изученных стероидных соединений показал, что гестагенная активность нарастает при введении в 6-е положение метильной группы, при наличии двойной связи C6-C7 и утяжелении радикалов в 17-м положении [8].

В исследованиях на овариэктомированных животных (тест Corner-Allen) испытуемые нами стероидные соединения эффективно сохраняли беременность. Дальнейшие исследования указанных производных прегна-нового ряда показали отсутствие у них анаболической, андрогенной и эстрогенной активности, что выгодно отличает их от дериватов нортестостерона (норэтистерон, линестренол, левоноргестрел и др.). Как известно, нортестостероиды (в силу возможных побочных эффектов) фирмами-разработчиками не рекомендуются для применения в акушерстве. Многочисленные исследования контрацептивной активности композиций этинилэстрадиола и новых синтетических производных прогестерона показали их высокую активность. Наши совместные исследования с ЭНЦ РАМН (В.М. Резников) установили в эксперименте на крысах высокую контрацептивную эффективность комбинаций производных прогестерона и эстрогена, из нового класса нитростероидов, превышающую активность современных контрацептивных препаратов (марвелон, фемоден, силест). Наши многочисленные исследования носят приоритетный характер и отмече-

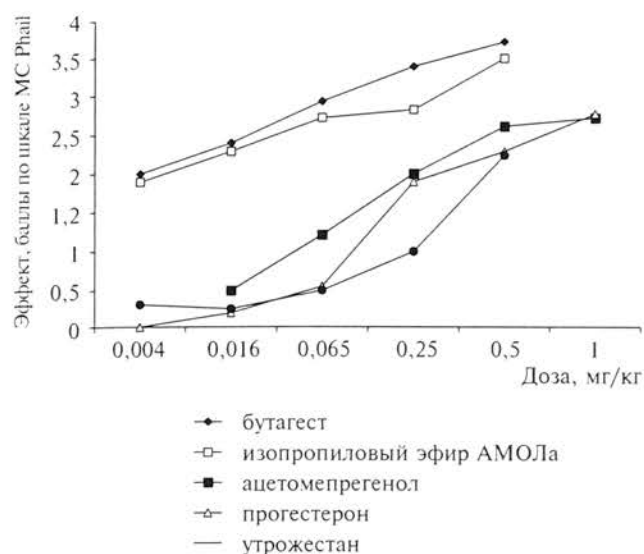


Рис. Гестагенная активность соединений в тесте Clauberg-McPhail

ны 35 авторскими свидетельствами и патентами РФ на изобретения, 3 медалями ВДНХ (ВВЦ).

На основании выполненных экспериментальных и клинко-лабораторных исследований в практику здравоохранения внедрены препараты контрацептивного и лечебного действия (ацетомепрегенол, эгестронол). Вместе с тем был разработан и утвержден Ветфармбиосоветом ветеринарный препарат контрасекс, угнетающий половое возбуждение у кошек и собак.

Выполнены доклинические испытания бутагеста, который президиумом Северо-Западного отделения РАМН признан одним из перспективных лекарственных средств. Дальнейшая разработка лекарственного препарата на основе бутагеста вошла в федеральную целевую программу «Безопасное материнство» по заказу МЗ РФ.

Литература

1. Айламазян Э.К., Потин В.В., Корхов В.В., Никанорова С.А. Применение эстроген-гестагенных препаратов с контрацептивной и лечебной целью // Матер. Первого Российского национального конгресса «Человек и лекарство». — М., 1992. — С. 547.
2. Айламазян Э.К., Потин В.В., Корхов В.В., Никанорова С.А. Контрацептивное и лечебное действие эстроген-гестагенных препаратов // Пед. Мед. Акад. — СПб., 1992. — С. 21–26.

3. Вихляева Е.М. Руководство по эндокринной гинекологии. — М.: ООО «МИА», 1998. — С. 547–561.
4. Иванов А.П. Влияние 17 α -ацетокси-3 β -изопропилокси-6-метил-прегна-4,6-диен-20-он на репродуктивную систему в эксперименте. Дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 2002. — 120 с.
5. Камерницкий А.В., Левина И.С., Никитина Г.В., Корхов В.В. Биологическая активность трансформированных стероидов. 25. Синтез и изучение прогестагенной активности 16 α -, 17 α -циклогексано-5 α -прегн-1-ен-3,20-диона. Хим. фарм. журнал. — 1990. — № 3. — С. 24–25.
6. Корхов В.В. Медицинские аспекты применения контрацептивных препаратов. — СПб.: Спец. Лит., 1996. — 171 с.
7. Корхов В.В. Контрацептивные средства: — Руководство для врачей. — СПб.: Спец. Лит., 2000. — 156 с.
8. Корхов В.В., Лесик Е.А., Петросян М.А. Фармакология новых синтетических производных прегнанового ряда // Психофармакология и биол. наркологи. — 2002. — № 3–4. — С. 407–408.
9. Левина И.С., Камерницкий А.В. Прегна-D'-пентараны: Синтез, модификации, структура // Хим-фарм. журн. — 1990. — № 10. — С. 31–39.
10. Лесик Е.А. Новые синтетические и природные препараты, стимулирующие и угнетающие репродуктивную функцию в эксперименте. Дис. ... канд. биол. наук. — СПб., 1998. — 120 с.
11. Петросян М.А. Гестагенная, контрацептивная и abortивная активность новых синтетических препаратов. Дис. ... канд. биол. наук. — СПб., 1998. — 140 с.
12. Пирзада О.Л. Экспериментальное исследование влияния мегестрола капроната на репродуктивную систему. Дис. ... канд. биол. наук. — СПб., 2003. — 122 с.
13. Тапильская Н.И. Невынашивание беременности: патогенез, клиника, фармакологическая коррекция. — СПб.: Изд. «ГРЕМ», 2002. — 96 с.
14. Тарасова М.А. Гормональная контрацепция у женщин старшего репродуктивного и пременопаузального возраста. Дис. ... док. мед. наук. — СПб., 2001. — 246 с.
15. Conneely O.M., Lydon J.P., De Mayo F., O'Malley B.W. Reproductive functions of the progesterone receptor. J. Soc. Gynecol. Investig., 2000, 7(1 Suppl). P. 25–32.

INVESTIGATION OF NEW GESTAGENIC PREPARATIONS FOR ADMINISTRATION IN OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

Korkhov V.V., Lesik E.A., Petrosyan M.A.

■ **The summary:** The aim of our study was to investigate progestagenic and contraceptive activity of new synthetic compounds — analogues of 17 α -hydroxyprogesterone in experiments.

It was showed, that new original steroid compounds has pronounced gestagenic effect and more active than such gestagens as utrogestan, duphaston, norgestrel and oth. According to the data the test substances in combination with estrogen induce high contraceptive activity.

Э.Д. Хаджиева, Н.А. Гордеев

Государственная медицинская
академия последипломного
образования, Санкт-Петербург

ОСЛОЖНЕНИЯ ПОСЛЕРОДОВЫХ ТРОМБОФЛЕБИТОВ И ИХ ПРОФИЛАКТИКА

■ Представлены данные, касающиеся тромбозмембранных осложнений в акушерстве (метротромбофлебит, тромбоз тазовых вен, илеофemorальный флеботромбоз). Описано клиническое течение заболеваний с развитием эмболенганного флеботромбоза и тромбозмембран ветвей легочной артерии (ТЭЛА) после родов и абдоминального родоразрешения. Степень риска развития ТЭЛА обусловлена инфекцией, кровопотерей, осложнением беременности гестозом, наличием экстрагенитальных заболеваний и проведением обычной тромболитической терапии, особенно у больных с эмболенганным флеботромбозом. Показаны возможности хирургической профилактики ТЭЛА после родов и абдоминального родоразрешения методом каваклипирования нижней полой вены, с внедрением которого в клиническую практику становится реальной возможность снижения материнской смертности.

■ **Ключевые слова:** послеродовые тромбозмембраны, хирургическая профилактика ТЭЛА методом наружного венозного каваклипирования

В настоящее время известно, что развитию тромбозмембран предшествует замедление кровотока, повышение коагуляционных свойств крови, повреждение сосудистой стенки или комбинация этих факторов.

Роль каждого из перечисленных факторов в возникновении тромбоза зависит от определенного состояния и ряда заболеваний организма.

Беременность и связанные с ней осложнения на протяжении всего гестационного периода предрасполагают к развитию тромбозмембран из-за изменений гормонального фона, нарушений гемостаза и механического сдавления подвздошных и тазовых вен.

Послеродовой тромбозмембран — это тромбозмембран глубоких вен, который протекает в виде метротромбозмембран, тромбоза тазовых вен и илеофemorального тромбоза (подвздошно-бедренный тромбозмембран). Редкой формой тромбозмембран является тромбоз яичниковых вен.

По течению выделяют ограниченную и прогрессирующую формы тромбозмембран. При этом очень важно выявить характер тромба, который может быть окклюзирующим (заполняет весь просвет вены) или флотирующим (эмболенганным). Это можно сделать с помощью УЗИ-доплерографии (УЗДГ), дуплексного (триплексного) санирования или флебографического методом.

Для первой формы характерно отграничение процесса с постепенной организацией тромба, что приводит к нормализации температуры, которая при этой форме тромбозмембран обычно не высокая. Однако субфебрильная температура может держаться довольно долго. Длительное время сохраняется тахикардия, субинволюция матки, болезненность матки. Необходимо помнить, что постепенная организация тромба является угрозой тромбозмембранных осложнений за счет появления флотирующих его участков при фрагментации.

Прогрессирующую форму тромбозмембран характеризуют высокая температура, которая держится достаточно долго, ознобы, тахикардия и другие проявления интоксикации, поэтому эта форма тромбозмембран часто протекает как сепсис.

Метротромбозмембран и тромбоз тазовых вен в послеродовом периоде возникают на фоне метроэндометрита, после оперативных вмешательств, массивной кровопотери, травмы родовых путей и инфильтрации швов промежности.

Наиболее часто время развития метроэндометрита и метротромбозмембран приходится на первые две недели после родов. Жалобы характерны для классической, abortивной или стертой формы метроэндометрита. Однако следует подчеркнуть, что при метротромбозмембране, источником развития которого является матка, температура сразу высокая. При интактной матке (распространение инфекции из влагалища) температура чаще субфебрильная.

При метротромбозмембране матка в состоянии субинволюции, на ощупь мягкая, дряблая, часто неравномерной плотности, контуры тела матки нечеткие. При пальпации определяется болезненность всего тела матки или в области дна, маточных углов или по краям,

что указывает о переходе процесса на параметральные вены и о прогрессирующем течении заболевания. На пальпацию матка отвечает повышением тонуса или таковой не определяется.

На фоне снижения контрактильной способности матки отмечается усиление выделений, особенно к концу третьей недели после родов, которые могут быть настолько обильными, что напоминают кровотечение. Усиление выделений обусловлено расплавлением тромбов, зиянием сосудов, через которые инфицированное содержимое полости матки попадает в общий кровоток, что приводит к нарастанию интоксикации вплоть до развития септицемии. При этом резко возрастает угроза тромбоэмболических осложнений.

Часто такие больные попадают в гинекологические стационары, где производится выскабливание стенок полости матки в связи с подозрением на остатки плацентарной ткани. Такую тактику в отношении воспалительного процесса в матке, осложненного метротромбофлебитом, следует считать врачебной ошибкой, так как санация полости матки нередко завершается расширением объема операции до экстирпации матки в связи с полной утратой сократительной способности матки и возникшим кровотечением с нарушением свертывания крови (острая форма синдрома ДВС).

Тромбофлебит тазовых вен до перехода тромболитического процесса на подвздошные и бедренные вены обычно протекает при невысокой температуре, что затрудняет его диагностику. О тромбозе тазовых вен можно думать при наличии у родильниц длительного (1–2 недели) субфебрилитета с учащением пульса.

Внутреннее исследование при тромбозе тазовых вен в зависимости от длительности заболевания позволяет определить болезненность тела матки, особенно по ее краям. В начале заболевания обнаруживается отек тканей, затем появляются болезненные инфильтраты в основании широких маточных связок, в области соответственно расположению придатков матки или по стенкам таза, что может привести к ошибочному диагнозу (параметрит, аппендицит и др.). До появления инфильтратов в параметрии и по стенкам таза на фоне отека тканей можно определить извитые тяжи тромбированных тазовых вен, пальпация которых резко болезненна и может спровоцировать эпизод ТЭЛА.

Развитие тромбоза тазовых вен предполагает проявления метеоризма (перитонеальные симптомы, иногда рвота) за счет рефлекторного раздражения брюшины, прилежащей к тромбированным венам, появление болевых ощущений во время акта дефекации и дизурические расстройства.

В диагностике метротромбофлебита и тромбоза тазовых вен, кроме клиники, данных внутреннего исследования, дополнительных методов обследования (УЗИ и др.) показательны изменения со стороны системы гемостаза.

По данным коагулограмм протромбиновый индекс, как правило, больше нормы и составил в наших наблюдениях в среднем $107,6 \pm 4,5\%$. Степень тромботеста (YI–YII) указывает на повышение активности свертывающей системы за счет гиперкоагуляции. Фибринолитическая активность крови резко снижена до 6–8% и ниже. Показатели фибриногена высокие, иногда достигают 8–10 г/л. Имеет место высокая степень тромбоцитоза с нарушением функциональной активности тромбоцитов. У восьми женщин были выявлены генетические нарушения гемостаза, обусловленные дефицитом антитромбина III или протеина C и S.

Переход тромбоза тазовых вен на подвздошную и бедренную вены, как правило, сопровождается повышением температуры до 38–39 °C обычно за 2–3 дня до появления признаков илеофemorального тромбоза. Свидетельством прогрессирующего тромбоза тазовых вен является появление отечности в паховой области на стороне пораженной ноги.

При илеофemorальном тромбозе (подвздошно-бедренный тромбофлебит, тромбофлебит глубоких вен бедра по старой терминологии), тромболитический процесс всегда имеет место в венах матки и таза. Клинически эта форма тромбофлебита проявляется тогда, когда процесс распространяется на общую подвздошную вену, что приводит к ее окклюзии.

Чаше поражается левая нижняя конечность, что объясняется особенностями топографии венозной системы левой половины малого таза. Заболевание возникает через две недели после родов или позже. Перед проявлением клиники наблюдаются стертые симптомы-предвестники: субфебрильная температура тела, тахикардия, не соответствующая температуре, характерны особенности пульса (лабильный, ступенеобразный, лестничный), боли в икроножных мышцах, при сгибании стопы (симптом Хоманса), при пальпации ахиллова сухожилия.

Общая симптоматика отражает тяжелое состояние. Первые 2–4 недели держится высокая температура и тахикардия, имеют место характерные изменения состава периферической крови и системы гемостаза.

Местные симптомы проявляются отеком и болями в пораженной ноге. Объем ноги увеличен, кожа гладкая с хорошо выраженной сетью поверхностных сосудов, паховая складка сглажена, боли

по ходу магистральных сосудов, при пальпации бедра в области скарповского треугольника.

После снижения температуры (организация тромба) общие симптомы исчезают, местные проявления в виде отека, периодических болей, чувства онемения и утомляемости в пораженной конечности остаются до 2 и более месяцев.

Следствием послеродовых тромбофлебитов является прогрессирующий тромбофлебит, когда тромбы из матки попадают в общую подвздошную и нижнюю полую вену при распространении тромба по ходу тока крови, а также в общую подвздошную вену обратной стороны или в бедренную вену при распространении тромба обратно току крови в сосудах. Продвижению тромбов в нижнюю полую вену, правое сердце и легочную артерию способствует отсутствие клапанов в крупных венозных сосудах. Но главным условием заноса недостаточно организованных тромбов в легочную артерию является внезапно возникшее ускорение кровотока и повышение венозного давления.

Тромболитические поражения вен в настоящее время встречаются достаточно часто и нередко являются причиной развития ТЭЛА с летальным исходом. Так, в США ежегодно регистрируется более 250 тысяч случаев флеботромбозов (таза и нижних конечностей), осложненных у 20% больных ТЭЛА со смертельными исходами. Но даже не смертельные формы ТЭЛА оставляют после себя тяжелые последствия, такие как легочная гипертензия и сердечно-легочная недостаточность.

По данным прозекутуры Санкт-Петербурга от ТЭЛА ежегодно погибает до 2000 пациентов.

За последние десятилетия в области лечения и профилактики тромботических поражений вен и ТЭЛА получены значительные успехи. Прежде всего это определяется разработкой и внедрением в практику методов реологической и тромболитической терапии. Однако несмотря на актуальность проблемы до сих пор остаются нерешенными вопросы лечения эмболенгных флеботромбозов, особенно опасных для возникновения ТЭЛА.

Использование современных методов диагностики (УЗИ, КТ, флебография и др.) показало, что при тромботическом поражении вен всегда имеет место или продолженный флотирующий (плавающий) сегментарный тромб или распространенный окклюзивный. Сегментарный флотирующий тромб, потеряв точку фиксации в дистальном отделе, становится эмболом. Распространенный окклюзивный тромб может иметь флотирующую верхушку, которая опасна как потенциальный эмбол. Так возник термин «эм-

бологенный тромбоз», предложенный сосудистыми хирургами, что имело значение для разработки показаний профилактики ТЭЛА хирургическими методами.

В настоящее время определены критерии эмболенгного илеофemorального флеботромбоза, основными признаками которого являются: боли в пораженной ноге, болезненность при пальпации, увеличение объема бедра (резкий отек), усиление венозного рисунка, цианоз кожи, положительная проба Хоманса, наличие лихорадки, признаки гиперкоагуляции, обнаружение тромба при УЗИ, эпизоды ТЭЛА.

Разработаны также критерии риска ТЭЛА при эмболенгном флеботромбозе. Прежде всего это появление в пораженной ноге острых болей распирающего характера и быстро развивающегося плотного отека, наличие тромбоза вен в анамнезе (варикозная болезнь) или признаков посттромбофлебитического синдрома, гиперкоагуляция, включая ее генетические факторы, наличие текущего или перенесенного ранее заболевания органов малого таза и др.

Сосудистые хирурги считают, что наличие указанных признаков эмболенгного флеботромбоза вызывает необходимость применения активной профилактики ТЭЛА, предупреждение которой может быть обеспечено методом кава-фильтрации или каваклипирования. После этого допустимо использование других лечебных приемов, направленных на восстановление пораженных тромбозом вен и профилактику осложнений, которыми являются легочная гипертензия и сердечно-легочная недостаточность после перенесенной ТЭЛА и посттромбофлебитическая болезнь, проявляющаяся хронической венозной недостаточностью с соответствующими органическими и функциональными нарушениями (отеки, боли, варикоз, трофические расстройства).

Среди хирургических методов профилактики последствий эмболенгного флеботромбоза доказаны преимущества каваклипирования, особенно очевидные при использовании комплексной программы лечения, которая включает регионарную перфузию растворами тромболитических препаратов и ряд дополнительных физических факторов (Гордеев Н.А., 1997).

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) остается одной из наиболее частых причин внезапной смерти в акушерско-гинекологической практике. По некоторым данным частота тромбоэмболий после родов достигает 3,9%, после кесарева сечения 10%.

В настоящем сообщении представлены данные хирургической профилактики ТЭЛА у 38 родильниц с послеродовым тромбофлебитом

(метротромбофлебит, тромбоз тазовых вен, илеофemorальный флеботромбоз), осложнившимся у 17 из них развитием ТЭЛА.

В анамнезе у большинства родильниц выявлены острые инфекционные заболевания (грипп, ангина, ОРВИ), хронические очаги инфекции (бронхит, плеврит, пневмония) и гинекологические заболевания (воспаление матки и придатков, нарушение менструальной функции). Течение беременности — на фоне ожирения, гестоза, постоянной угрозы прерывания беременности; в одном наблюдении — на фоне рака правой молочной железы.

Все родильницы повторнородящие в возрасте 21–33 года. У 12 из них срочные роды, у 3-х — преждевременные. У остальных 23 родильниц произведено плановое или чаще экстренное кесарево сечение, показаниями к которому были рубец на матке, слабость родовой деятельности и патология предлежания плаценты.

Большинство родильниц (36) поступили в отделение послеродовых заболеваний и другие учреждения из дома через 2–4 недели после родов, одна переведена из института онкологии после проведения курса химиотерапии рака молочной железы через 4 недели после родов. Еще одна родильница переведена в отделение из родильного дома на вторые сутки после кесарева сечения с диагнозом перитонит, по поводу которого была оперирована в день поступления, произведена надвлагалищная ампутация матки с трубами.

У большинства больных длительность заболевания к моменту госпитализации составила 2–4 недели. В этот период времени родильницы обращались за помощью к врачам смежных специальностей (терапевт, невропатолог, хирург), которыми были установлены диагнозы, не имеющие отношения к послеродовому тромбофлебиту (обострение хронического пиелонефрита, септическое состояние, ИБС, полирадикулоневрит, остеохондроз и др.).

У всех родильниц при поступлении в отделение диагностирован воспалительный процесс в матке (метроэндометрит) и послеродовой тромбофлебит (метротромбофлебит, тромбоз тазовых вен, илеофemorальный тромбоз). Степень риска развития послеродового тромбофлебита наряду с основными патогенетическими факторами (замедление кровотока и гиперкоагуляция при беременности) усиливали инфекция, имеющиеся у родильниц хронические заболевания (бронхит, плеврит, пневмония, пиелонефрит), а также ожирение, гестоз, операционная травма и связанная с нею массивная кровопотеря.

На фоне применения тромболитических препаратов в комплексном лечении послеродового

тромбофлебита наблюдали прогрессирующее его течение вплоть до развития эмбологенного флеботромбоза, наиболее опасного для развития тромбоэмболии у 21 из наблюдаемых нами больных и ТЭЛА у 17 через 3–10 дней после поступления в специализированное отделение. У двух родильниц развитию типичной клиники ТЭЛА предшествовало несколько тромбоэмболических эпизодов, возникших за короткий промежуток времени. Диагноз ТЭЛА установлен на основании оценки анамнеза, клиники и данных обследования в динамике (УЗИ, ЭКГ, R-графия грудной клетки, коагулограмма).

Развитие эмбологенного флеботромбоза и ТЭЛА вызвало необходимость изменения тактики консервативного лечения в пользу хирургического вмешательства, применяемого сосудистыми хирургами у такого контингента больных.

Больные оперированы силами выездной специализированной бригады в условиях отделения послеродовых гнойно-септических заболеваний и других учреждениях, где они продолжали лечение после операции. Всем больным произведена операция «Каваклипирование нижней полой вены». Основные моменты операции включали: выделение нижней полой вены в инфраренальном отделе параректальным внебрюшинным доступом справа, наложение на ее стенку наружного зубчатого зажима или клипсы (каваклипирование); фиксацию клипсы (после соединения свободных ее концов) к поясничной мышце справа; наложение швов на рану с оставлением резинового дренажа.

Все больные выписаны в среднем через две-три недели после операции в удовлетворительном состоянии. Необходимо отметить, что местные проявления эмбологенного флеботромбоза, такие как отек, увеличение объема пораженной ноги и изменение окраски ее кожи, к моменту выписки практически исчезли. О незавершенности тромболитического процесса по данным УЗИ свидетельствовали тромбированные вены малого таза, а также тромбированные подвздошные вены с явлениями реканализации.

В качестве примера приводим одно из наших наблюдений. Больная М., 33 года. Месячные с 11 лет, установились сразу через 28 дней, длительность 3–4 дня, безболезненные. Половая жизнь с 20 лет, состоит в браке. Имела 5 беременностей, двое родов, один аборт. Перенесенные заболевания: детские инфекции, простудные заболевания, мастопатия.

При последней беременности женскую консультацию посещала регулярно с 11 недель. При сроке 16 недель перенесла ОРВИ в легкой форме.

27 февраля 2000 года состоялись срочные роды, осложнений во время родов не было.

6 марта 2000 года (7 сутки после родов) выписана домой в удовлетворительном состоянии. Накануне выписки (5.03.00) впервые отметила появление болей в правой ноге, которые спонтанно исчезли.

10 марта 2000 года (11 сутки после родов) появились боли в поясничной области и внизу живота, отдающие в правую ногу. Одновременно с появлением болей поднялась температура тела до субфебрильных цифр ($37,2-37,8^{\circ}\text{C}$), неоднократно был озноб. После обращения в поликлинику (10.03.00) в связи с подозрением на пиелонефрит стала принимать ампициллин амбулаторно.

20 марта 2000 года (21 сутки после родов) после осмотра участковым терапевтом была госпитализирована в больницу общего профиля для обследования. По данным осмотра гинеколога и УЗИ органов малого таза патологии не выявлено. По данным осмотра невропатолога у больной распространенный остеохондроз позвоночника, вертеброгенная люмбоишалгия с болевым корешковым синдромом. После приема анальгетиков и спазмолитиков терапия без эффекта.

22 марта 2000 года (23 сутки после родов) из городской больницы переведена в отделение послеродовых заболеваний. По заключению терапевта у больной септическое состояние, обусловленное гинекологической патологией (послеродовой метроэндометрит, сепсис?).

23 марта 2000 года (24 сутки после родов) консультативный осмотр в отделении послеродовых заболеваний. Жалобы на боли в правой ноге, чувство онемения и ползания мурашек. Ходьба затруднена, при опоре на правую ногу усиление болей. Движения ноги в сторону из-за болей ограничены. Состояние средней тяжести. Пульс 98 ударов в мин, удовлетворительного наполнения, АД 120/80 мм рт. ст. Внутренние органы без патологии. Живот умеренно болезнен справа внизу. Болезненность в поясничной области справа. Физиологические отправления в норме.

При влагалищном исследовании тело матки увеличено до 7/8-недельной беременности, тестоватой консистенции. Резко выраженный отек тканей в области правого параметрия с распространением отека на стенку таза. Пальпация матки и правого параметрия болезненна. Выделения сукровичные, скудные, после осмотра не усилились.

Status lokalis. Правая паховая область сглажена, резко болезненна. Объем бедра правой ноги за счет отека увеличен на 3–4 см, выражен сосудистый рисунок. При пальпации бедра явления парестезии. Болезненность по ходу магистральных вен.

Диагноз. Послеродовой период 24 сутки. Метроэндометрит, метротромбофлебит. Тромбоз тазовых вен. Правосторонний илеофemorальный флеботромбоз.

Заключение. После обследования (УЗИ, ЭКГ, Р-графия грудной клетки, коагулограмма) показана консультация сосудистого хирурга.

24 марта 2000 года УЗИ органов малого таза: матка 61–47–67 мм, полость шеевидная, эндометрий скудный, яичники без патологии. Просветы нижнего отдела НПВ, общих, наружных и внутренних подвздошных вен с обеих сторон и верхних отделов бедренных вен полностью обтурированы тромбами, кровоток в них не определяется. Уровень тромбоза левой бедренной вены не доходит до уровня впадения глубокой вены бедра, куда имеется сброс крови из бедренной вены. Справа уровень тромбоза бедренной вены перекрывает место впадения глубокой вены бедра. Уровень тромбоза НПВ на 50 мм ниже уровня впадения почечных вен. Визуализируются коллатерали между левой маточной и яичниковой венами.

С учетом данных УЗИ больная консультирована сосудистым хирургом (Гордеев Н.А.). У больной острый эмбологенный флеботромбоз на илеофemorальном уровне с обеих сторон, тромбоз тазовых вен. Давность илеофemorального тромбоза около 4 суток. По данным УЗИ головка крупного тромба доходит до уровня L4–L5. В момент осмотра разница в окружности правого бедра 7 см, голени 5 см. При пальпации магистральных сосудов болезненность правой бедренной и подвздошной вены.

Диагноз. Острый послеродовой двухсторонний эмбологенный илеофemorальный флеботромбоз, тромбоз тазовых вен.

Заключение. По жизненным показаниям показано каваклипирование в инфраренальном отделе.

24 марта 2000 года (25 сутки после родов) операция. Каваклипирование НПВ на уровне почечных вен. Параректальным внебрюшинным доступом справа выделена НПВ от почечных до подвздошных вен. НПВ на всем участке тромбирована плотным и рыхлым тромбом. Головка тромба определяется на уровне устья правой почечной вены, проксимальнее которой НПВ мягкая. НПВ выделена в области проксимальной головки тромба. В этом месте на уровне L2 выполнено каваклипирование НПВ клипсой Н.А. Гордеева, которая своей верхней branшей разделила просвет вены на 4 равных промежутка с высотой зубцов 4–5 мм. Концы клипсы связаны лигатурой, последняя подшита к поясничной мышце. Гемостаз, послойные швы на рану с оставлением активного дренажа через контрапертуру.

С первых суток после операции нормализовалась температура тела, состояние и самочувствие с тенденцией к улучшению. Выписана в удовлетворительном состоянии через месяц после операции с рекомендацией наблюдения сосудистым хирургом и гематологом.

Описанное наблюдение представляет интерес в плане выяснения причины развития тромбоза. В послеоперационном периоде больная была обследована в научно-исследовательском институте гематологии и трансфузиологии. По данным коагулограммы у больной перед выпиской было повышено содержание фактора VIII до 215% (норма 58–180%), фактора Виллебранда до 290% (норма 60–180%) и концентрации фибриногена до 5 г/л (норма 2–4 г/л). Наряду с повышением этих показателей отмечено снижение внутрисосудистой активации тромбоцитов за счет уменьшения числа тромбоцитов до 3,8% (норма 6,1–7,4%), вовлеченных в агрегаты. Но самое главное состояло в том, что при проведении молекулярно-генетического тестирования было выявлено гомозиготное состояние по аллелю 4G в гене PAI-1, который является генетическим фактором риска тромбоза, связанного со снижением фибринолиза.

Пример наших данных показывает, что при развитии послеродовых тромбозов необходимо выделять больных с тромбозом тазовых вен и эмболенными формами флеботромбоза, так как именно эти больные формируют группу высокого риска развития ТЭЛА.

Консервативная терапия этой группы больных современными тромболитическими, антикоагулянтными и реологически активными препаратами увеличивает риск развития ТЭЛА и ее осложнений. После хирургической профилактики ТЭЛА применение в комплексном лечении тромболитических средств, несмотря на эффективный тромболизис, сопровождающийся фрагментацией тромба с формированием эмбола,

становится безопасным, что позволяет использовать другие более активные методы лечения.

Таким образом, хирургическая профилактика ТЭЛА методом наружного венозного каваклипирования у родильниц с прогрессирующим послеродовым тромбозом является эффективным способом снижения летальности от тромбоэмболии в послеродовом периоде. Метод следует шире внедрять в клиническую практику, что возможно при совместном усилии акушеров-гинекологов и сосудистых хирургов.

Литература

1. Гордеев Н.А. Лечение острых тромбозов и флеботромбозов и профилактика легочных тромбоэмболий. Новые Санкт-Петербургские ведомости // Всероссийский журнал врача общей практики. — СПб., 1998. — № 2(4). — С. 83–85.
2. Гордеев Н.А. Хирургическая профилактика тромбоэмболии легочной артерии при подвздошно-бедренных флеботромбозах // Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — СПб., 1997. — 26 с.
3. Макацария А.Д., Просвирякова И.Г. Тромбоземболические состояния, тромбозы и тромбоэмболии в акушерской практике // Акуш. и гин. — 1987. — № 12. — С. 62–67.
4. Прокурова В.К., Аккерман Л.И. Послеродовые тромбозы и профилактика тромбозов вен нижних конечностей // Акуш. и гин. — 1978. — № 7. — С. 70–72.
5. Серов В.Н., Макацария А.Д. Тромботические и геморрагические осложнения в акушерстве. — М., 1987.
6. Савельев В.С. Послеродовые венозные тромбоземболические осложнения: фатальная неизбежность или контролируемая опасность? // Хирургия. — 1999. — № 6. — С. 60–63.
7. Чубунидзе Д.П., Чиладзе А.З., Верулишвили И.В. Лечение и профилактика тромбозов вен нижних конечностей в акушерской и гинекологической практике // Акуш. и гин. — 1990. — № 3. — С. 33–36.
8. Яблоков Е.Г., Прокубовский В.И., Мурадян Р.А., Краснова Т.А. Эндоваскулярная профилактика тромбоэмболии легочной артерии в акушерстве и гинекологии // Акуш. и гин. — 1990. — № 9. — С. 76–78.
9. Charles E. Brown, R. William Stettler, Diane Twickler, F. Gary Cunningham. Puerperal septic pelvic thrombophlebitis: incidence and response to heparin therapy // Am. J. Obstetrics and Gynecology. — 1999. — Vol. 181, N 1. — P. 143–8.
10. Hugo R., Theiss W., Kuhn W., Graeff H. Thromboembolische Erkrankungen in der Geburtshilfe // Gynakologe. — 1984. — Vol. 17, N 2. — P. 115–123.

И.И. Евсюкова

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

ПАТОГЕНЕЗ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ, РАЗВИВАВШИХСЯ В УСЛОВИЯХ ХРОНИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ ПРИ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Изучение патогенетических аспектов нарушений формирования функций ЦНС и других жизненно важных функциональных систем организма ребенка при неблагоприятных условиях его внутриутробного развития всегда являлось приоритетным направлением научных исследований сотрудников отделения физиологии и патологии новорожденных детей НИИ АГ им. Д.О. Отта РАМН. В последнее время эта проблема приобрела особую актуальность в связи с увеличением числа беременных, имеющих плацентарную недостаточность и синдром задержки внутриутробного развития плода (ЗВУР) [4, 12], что определяет не только высокую перинатальную заболеваемость и смертность, но и значительные отклонения нервно-психического и соматического развития детей в последующие годы жизни [2, 11, 15, 17]. Чем раньше плод начинает испытывать патогенные воздействия, тем больше степень отставания морфологического, биохимического и функционального развития мозга и более выражены у новорожденных нарушения функций ЦНС, сердечно-сосудистой системы, дыхания, расстройства гомеостаза, что значительно затрудняет их перинатальную адаптацию и увеличивает вероятность неблагоприятных последствий.

Фундаментальные экспериментальные, клинические и морфологические исследования Г.П. Поляковой, проведенные еще в 50-е годы XX в. и получившие в последнее десятилетие подтверждение в работах отечественных и зарубежных авторов при использовании новых технологий, показали, что в основе поражений ЦНС, выявляемых у новорожденных детей, лежит нарушение кровообращения плода, возникающее в результате хронического или острого расстройства маточно-плацентарного кровообращения и связанной с ним асфиксии [10]. Углубление гипоксии ведет к изменению функционального состояния дыхательного и сосудодвигательного центров, падению тонуса сосудов мозга, повышению их проницаемости, появлению периваскулярного отека, что, в свою очередь, углубляет гипоксию и способствует возникновению тяжелых изменений состояния нервных клеток вплоть до некроза. Впервые Г.П. Поляковой был введен в неонатологию диагноз «нарушение мозгового кровообращения» (НМК) и был сделан важный вывод: клинические проявления НМК у новорожденных детей связаны не столько с локальными поражениями мозга, сколько с общими изменениями состояния его структурных элементов, возникающими на почве длительной гипоксии. Закономерная смена клинических стадий болезни отражает последовательность восстановления функций различных отделов мозга после перенесенной гипоксии.

Результаты дальнейших исследований сотрудников существенно углубили представление о генезе нарушений интегративной деятельности ЦНС, наиболее выраженных при длительной внутриутробной гипоксии плода. Показано, что характеристика именно этой функции ЦНС позволяет оценить тяжесть поражения мозга ребенка и способность к восстановлению нарушенных функций [5].

Основанием для данного утверждения послужили результаты изучения особенностей формирования циклической организации сна и механизмов регуляции деятельности функциональных систем (дыхания, сердечно-сосудистой, терморегуляции и др.) при неблагоприятных условиях внутриутробного развития и связанной с этим перинатальной патологии (нарушение мозгового кровообращения, задержка внутриутробного развития, внутриутробные инфекции). Установлено, что у детей, перенесших хроническую гипоксию, нарушено формирование циклической организации сна, что выражается отсутствием электроэнцефалографических признаков дифференциации ортодоксальной и парадоксальной фаз сна и наличием качественных изменений состояния вегетативных и двигательных реакций. Был выделен малоактивированный тип недифференцированного сна, при котором наблюдается низкая окулomotorная и двигательная активность в сочетании с монотонным сердечным ритмом. Известно, что активация мозговых структур в период парадоксального сна ребенка способствует формированию межцентральных связей и поэтому крайне необходима для развития ребенка, тем более что есть основания рассматривать эту фазу сна как канал реализации генетически запрограммированных личностных особенностей человека. Преобладание у перенесшего гипоксию ребенка малоактивированного сна свидетельствует о глубоких нарушениях функционального состояния мозговых структур и дезинтеграции их деятельности. Результаты исследований Т.Г. Шевченко [14] показали, что в этих случаях нарушена регуляция мозгового кровообращения, направленная на нормализацию циркуляторного гомеостаза мозга (ауторегуляция мозгового кровообращения): в период усиления его функциональной активности снижена скорость мозгового кровотока и кровенаполнение мозга, т. е. регистрируется монотонный мозговой кровоток. Неадекватное кровоснабжение головного мозга, сохраняющееся в раннем постнатальном онтогенезе у детей, перенесших гипоксию, способствует поддержанию изменений гомеостаза на клеточном уровне. Об этом свидетельствует наличие у таких детей значительного снижения проницаемости эритроцитарных мембран и сорбционной способности эритроцитов, что определяет генез неврологических расстройств в период ранней постнатальной адаптации [3].

Сопоставление результатов оценки неврологического статуса ребенка с данными нейрофизиологических исследований показало, что становление в онтогенезе познотонических и безусловных рефлексов тесно связано с процес-

сом формирования циклической организации сна. Оказалось, что у детей, развивавшихся в условиях хронической гипоксии, наблюдается задержка формирования познотонических и безусловных рефлексов, но в одних случаях выявляется равномерная, а в других — диссоциированная задержка развития, когда формирование рудиментарных безусловных рефлексов новорожденных отстает в большей степени (на 2–4 недели) по сравнению с развитием познотонических рефлексов. Сопоставление полученных данных с психомоторным развитием детей показало, что оно значительно задерживается на первом году жизни ребенка только при сочетании диссоциации формирования рефлексов и малоактивированного недифференцированного сна. В остальных случаях имеется темповая задержка развития, которая нивелируется к 6–7 месяцам жизни [13].

Кроме того, было установлено, что при сочетании задержки формирования функций ЦНС с отставанием от должных к данному гестационному возрасту ребенка величин массы тела и роста наблюдается не только высокая частота нарушений функций ЦНС, но сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Так, среди детей с симметричной формой ЗВУР каждый второй имеет полиорганную недостаточность. Наряду с нарушением функционального состояния ЦНС, которое у большинства этих детей клинически проявляется в виде длительно сохраняющегося синдрома угнетения ЦНС, наблюдается нестабильность артериального давления, глухость сердечных тонов, систолический шум вследствие позднего закрытия фетальных коммуникаций. По данным электрокардиографии отмечаются признаки перегрузки правых и левых отделов сердца, метаболические нарушения в миокарде. ЭхоКГ исследования выявляют снижение сократительной способности миокарда, повышение удельного периферического сосудистого сопротивления, снижение показателей производительности сердца: конечно-систолического, конечно-диастолического и ударного объемов, минутного объема крови. Установлена высокая частота дыхательных расстройств, в генезе которых ведущую роль играет нарушение гемодинамики в легких и, как следствие, вентиляционно-перфузионных отношений, о чем свидетельствует наличие у большинства высокого градиента (>20 мм рт. ст.) между содержанием CO_2 в конечной порции выдыхаемого воздуха и артериализованной капиллярной крови. Наряду с этим страдает гомеостатическая и выделительная функции почек. Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что в генезе полиорганной недостаточности существенную

роль играет расстройство регуляции на тканевом и клеточном уровнях.

Учитывая важную роль мелатонина в координации межклеточных взаимоотношений и интеграции деятельности всех функциональных систем организма, в регуляции экспрессии генов и антиоксидантной защиты [8, 18], была изучена его продукция у детей с ЗВУР при хронической плацентарной недостаточности. Оказалось, что она не только значительно снижена, но и отсутствует характерный для здоровых новорожденных детей суточный ритм. Так, содержание в моче у детей с ЗВУР 6-сульфатоксимелатонина, основного метаболита мелатонина, составляет в дневное время $3,94 \pm 1,34$ нг/мл, в ночное — $3,45 \pm 1,34$ нг/мл, тогда как в норме соответственно $14,6 \pm 2,5$ нг/мл и $6,6 \pm 1,5$ нг/мл, причем на протяжении первых двух недель жизни низкая продукция мелатонина сохраняется [6].

Нами установлена обратная корреляционная связь между продукцией мелатонина и активностью мозговой фракции креатинкиназы ($r = -0,71$, $p = 0,003$), которая повышается при тяжелом повреждении клеток мозга вследствие хронической гипоксии. Так, у детей с тяжелой формой ЗВУР и отставанием формирования функций ЦНС имеются высокие значения активности креатинкиназы и ее изоферментов. Особенно выраженное изменение активности СК-BB наблюдалось у новорожденных с симметричной формой ЗВУР ($20,9 \pm 3,6$ Ед/л против $8,2 \pm 0,7$ Ед/л в норме ($p = 0,005$)) [6]. Кроме того, было установлено, что у доношенных и недоношенных новорожденных детей, перенесших гипоксию, резко возрастает экскреция нитратов и нитритов, что указывает на повышение продукции оксида азота, степень которого зависит от продолжительности и тяжести гипоксии. Сохранение высокой экскреции нитратов и нитритов вплоть до 4 дня жизни также коррелирует с большей тяжестью неврологических расстройств [1].

Как известно, мелатонин инактивирует свободные радикалы и пероксинитрит, образующийся в результате метаболизма окиси азота, нормализует тромбоцитарно-сосудистый гомеостаз и оказывает иммуномодулирующее действие [6, 18]. Учитывая тот факт, что рецепторы к мелатонину появляются во всех органах и тканях уже на самых ранних стадиях внутриутробного развития плода, а количество мелатонина в организме плода существенно возрастает по мере прогрессирования беременности [19, 20], есть основание полагать, что возникающее в условиях длительной хронической гипоксии нарушение продукции мелатонина и, возможно, других нейромедиаторов, нейромодуляторов, нейрогормонов и цито-

кинов лежит в основе ЗВУР ребенка и полиорганной функциональной недостаточности, наблюдаемой при адаптации его к новым условиям окружающей среды.

В связи с этим встает вопрос о необходимости проведения уже в раннем неонатальном периоде жизни ребенка патогенетической терапии, направленной на быстрое восстановление и компенсацию нарушенных функций в целях профилактики неблагоприятных последствий. Учитывая высокую эффективность цитомединов (низкомолекулярных пептидных биорегуляторов) при лечении у детей и у взрослых нарушений мозгового кровообращения, последствий нейроинфекций, астенических состояний и другой неврологической патологии [9] было проведено прямое рандомизированное исследование клинической эффективности эпиталамина в качестве антиоксиданта, иммуномодулятора и средства, оказывающего стимулирующее влияние на продукцию мелатонина у новорожденных детей, перенесших хроническую гипоксию и имеющих задержку внутриутробного развития. Первую группу (основную) составили 20 новорожденных, которым со второго дня жизни ежедневно в течение 10 дней внутримышечно вводили эпиталамин в дозе 1 мг/кг массы тела. В период лечения эпиталамином других препаратов они не получали. Вторую (контрольную) группу составили 15 новорожденных детей, которым с первых дней жизни проводили общепринятую терапию: витамин Е 10% в/м по 0,1 мл/кг ежедневно в течение 5 дней и затем через 2 раза через 2 дня, глютаминовую кислоту, внутривенные инфузии трентала с глюкозой в течение 2–3-х дней жизни, поливитамины в возрастной дозировке, а также симптоматическую терапию. Все дети вскармливались материнским молоком из рожка, затем прикладывались к груди матери в зависимости от их клинического состояния.

В результате лечения эпиталамином у детей основной группы наблюдалась быстрая нормализация сна, появлялся сосательный рефлекс, исчезал тремор конечностей. Наряду с этим происходило ускоренное формирование познотонических и рефлекторных реакций. К концу второй недели жизни лишь у 40% детей (в том числе и у имевших ранее диссоциированную форму задержки развития функций) отмечалась отставание развития функций ЦНС только на 2 недели от положенного для данного гестационного возраста. В то же время у детей контрольной группы до 3 дня жизни наблюдалось нарастание неврологических симптомов, которые медленно регрессировали лишь к концу второй недели жизни. За этот период жизни у них не произошло существенного развития функций ЦНС. Следо-

вательно, применение пептидного биорегулятора эпителинамина в качестве монотерапии в раннем неонатальном периоде жизни у детей с задержкой внутриутробного развития и отставанием функционального развития ЦНС является эффективным для лечения неблагоприятных последствий ЗВУР.

Таким образом, результаты комплексных исследований, проведенных сотрудниками отделения физиологии и патологии новорожденных детей, открывают новое направление в изучении патогенеза нарушений развития функциональных систем организма плода в условиях хронической плацентарной недостаточности и указывают на перспективы использования пептидных биорегуляторов для профилактики и своевременной коррекции уже имеющихся нарушений у новорожденных детей.

Литература

1. Андреева А.А. Продукция окиси азота (NO) и состояние центральной гемодинамики у новорожденных детей, здоровых и перенесших гипоксию: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — СПб., 1999. — 19 с.
2. Барашнев Ю.И. Гипоксическая энцефалопатия: гипотезы патогенеза церебральных расстройств и поиск методов лекарственной терапии // Рос. Вест. перинатол. и педиатрии. — 2002. — Т. 47, № 1. — С. 6–13.
3. Додхоев Д.С. Проницаемость эритроцитарных мембран и сорбционная способность эритроцитов у родильниц и их новорожденных детей с перинатальной патологией // Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — СПб., 1999. — 19 с.
4. Евсеев Д.А., Ещенко Ю.В. Изменения в фето-плацентарном комплексе при острой и хронической внутриутробной гипоксии // Педиатрия. — 2002. — № 1. — С. 5–9.
5. Евсюкова И.И. Формирование функций ЦНС и патогенез нарушений при неблагоприятных условиях внутриутробного развития ребенка (диагностика, прогноз, лечение) // Вестник Росс. ассоциации акуш. гинекол. — 1997. — № 3. — С. 31–36.
6. Евсюкова И.И., Додхоев Д.С., Ковальчук-Ковалевская О.В. Недоношенные дети со ЗВУР (проблемы развития, лечение) // Материалы научно-практической конференции: «Невынашивание беременности и недоношенный ребенок». — Петрозаводск, 17–19 июня, 2002. — С. 45–46.
7. Евсюкова И.И. Недоношенный ребенок (морфофункциональная зрелость и принципы выхаживания) // Материалы научно-практической конференции: «Невынашивание беременности и недоношенный ребенок». — Петрозаводск, 17–19 июня, 2002. — С. 43–45.
8. Малиновская Н.К. Роль мелатонина в организме человека // Клин. мед. — 1998. — Т. 76, № 10. — С. 15–23.
9. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Пептидные биорегуляторы (25-летний опыт экспериментального и клинического изучения). — СПб.: Наука, 1996. — 74 с.
10. Полякова Г.П. Патогенез и клиника так называемой внутричерепной травмы новорожденных детей: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — Л., 1955. — 24 с.
11. Самсыгина Г.А., Дементьева Г.М., Талалаев А.Г. Здоровье плода и новорожденного: современное состояние и прогноз // Педиатрия. — 1999. — № 5. — С. 4–6.
12. Стрижаков А.Н., Мусаев З.М., Тимохина Т.Ф. и др. Системные нарушения гемодинамики при синдроме задержки роста плода как фактор риска гипоксически-ишемических поражений ЦНС и отклонений психомоторного развития детей // Акуш. гинекол. — 2003. — № 1. — С. 11–16.
13. Фоменко Б.А. Влияние условий внутриутробного развития на формирование перинатальной патологии ЦНС у недоношенных детей: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — Л. — 24 с.
14. Шевченко О.Т. Состояние мозгового кровообращения в цикле сна у здоровых и перенесших гипоксию новорожденных детей: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — Л., 1986. — 24 с.
15. Ширяева Т.Ю., Логачев М.Ф., Розанова Г.Н. Современные представления о задержке внутриутробного развития // Лекции по актуальным проблемам педиатрии / Под ред. В.Ф. Демина и С.О. Ключникова. — М.: РГМУ. — 2000. — С. 167–174.
16. Cuzzocrea S., Costantino G., Caputi A.P. Protective effect of melatonin on cellular energy depletion mediated by peroxynitrite and poly (ADP-ribose) synthetase activation in a non-septic chock model induced by zymosan in the rat // J. Pineal Res. — 1998. — Vol. 25, N 2. — P. 78–85.
17. Gordon N. Some influences on cognition in early life: a short review of recent opinions // Eur. J. Paediatr. Neurol. 1998. — Vol. 2, N 1. — P. 1–5.
18. Lipartiti M., Franceschini D., Lanoni R. et al. Neuroprotective effects of melatonin // Adv. Exper. Med. Biol. — 1996. — Vol. 398. — P. 315–321.
19. Thomas L., Drew J.E., Abramovich D.R., Williams L.M. The role of melatonin in the human fetus // Int. J. Mol. Med. — 1998. — Vol. 1, N 3. — P. 539–43.
20. Yuan H., Lu Y., Pang S.F. Binding characteristics and regional distribution of (125) iodomelatonin binding sites in the brain of the human fetus // Neurosci Lett. — Vol. 130, N 2. — P. 229–32.

О.О. Орлова, Е.А. Михнина

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

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ЭПИГЕН В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ЭКТОПИИ ШЕЙКИ МАТКИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

■ Проведен сравнительный анализ результатов лечения 242 больных с эктопией шейки матки, ассоциированной с вирусом папилломы человека. Установлено, что использование спрея эпиген-интим до и после криодеструкции или лазерной коагуляции шейки матки сокращает сроки эпителизации и уменьшает частоту рецидивов папилломавирусной инфекции.

■ **Ключевые слова:** эктопия шейки матки, вирус папилломы человека, эпиген

Эктопия шейки матки — смещение границ цилиндрического эпителия эндоцервикса за пределы наружного зева на влагалищную часть шейки матки. Основным методом лечения эктопии шейки матки является разрушение патологически измененной ткани с помощью криодеструкции или лазерной фотокоагуляции. Доказано, что возникновение рецидивов находится в тесной связи с выявлением у больных вируса папилломы человека (ВПЧ) [1, 2, 5, 10, 13–15, 17]. ВПЧ, особенно его онкогенные типы, существенно повышают частоту интраэпителиальной неоплазии, в связи с чем алгоритм обследования больных с эктопией шейки матки должен предусматривать тест на этот вирус [1, 2, 4, 7, 8, 17]. При выявлении ВПЧ в комплекс лечебных мероприятий помимо локальной деструкции необходимо включать проведение противовирусной терапии.

Одним из современных противовирусных средств является препарат эпиген, действующее начало которого — глицирризиновая кислота [3]. Эпиген прерывает репликацию вирусов на ранних стадиях, блокирует внедрение активных вирусных частиц внутрь клетки, нарушает способность вируса к индукции синтеза новых вирионов [6, 12]. Глицирризиновая кислота ингибирует киназу Р, что приводит к подавлению фосфорилирования кодируемых вирусом клеточных белков в инфицированных клетках [3]. Препарат инактивирует вирусы папилломы человека (в том числе и онкогенные типы) в нетоксичных для нормально функционирующих клеток концентрациях, обладает иммуномодулирующим и противовоспалительным действием [9, 16]. При местном применении эпиген концентрируется в очагах поражения, его системная абсорбция происходит крайне медленно. Системное применение препараты глицирризиновой кислоты находят для лечения вирусных гепатитов [11].

В научно-поликлиническом отделении НИИ АГ им. Д.О. Отта с 1998 года в комплексном лечении эктопии шейки матки успешно используется препарат эпиген-интим. Вместе с тем в доступной литературе мы не встретили сведений о результатах применения с этой целью производных глицирризиновой кислоты, что послужило стимулом к настоящей публикации.

Материал и методы

Для исследования использована информация о 242 пациентках с эктопией шейки матки, ассоциированной с вирусом папилломы человека, находившихся на лечении в научно-поликлиническом отделении НИИ АГ им. Д.О. Отта с 1998 по 2003 годы. Основную группу, получавшую препарат эпиген-интим фирмы «Cheminova Internacional S.A.» (Испания), составили 195 пациенток. В качестве ретроспективного контроля была сформирована группа из 47 женщин, не получавших этот препарат. Структура, исходные характеристики и комплекс проведенных лечебных процедур в контрольной группе соответствовали таковым в основной группе, что представлено в табл. 1.

До начала лечения во всех случаях выполняли кольпоскопию с прицельной биопсией шейки матки, цитологическое исследование мазков с поверхности эктопии и из цервикального канала, исследование материала из эндоцервикса на хламидии, микоплазмы, уреаплазмы, условно-патогенную микрофлору, микроскопическое исследование с оценкой микробиоценоза влагалища и, при необходимости, последующую санацию. Тесты на ВПЧ осуществлялись методом ПЦР в лаборатории микробиологии НИИ АГ им. Д.О. Отта. Проводилось выявление ВПЧ онкогенных и неонкогенных типов.

До выполнения деструкции пораженных участков слизистой оболочки шейки матки большинство пациенток (84,1%) получали иммунокорректирующую терапию с использованием вагинальных свечей виферон-3. Остальным больным (16,9%) иммунокоррекция осуществлялась внутримышечным введением препарата галавит. Местная противовоспалительная терапия включала в себя санацию влагалища препаратом октенисепт или 3% раствором перекиси водорода, применение антибиотиков в виде мазей или растворов с учетом чувствительности к ним выделенных микроорганизмов, профилактически назначались антимикотические кремы.

Пациентки основной группы в комплексе местной терапии дополнительно получали препарат эпиген-интим в виде спрея 4–6 раз в день в течение 10 дней до выполнения криодеструк-

ции или лазерной фотокоагуляции эктопии шейки матки и далее через 2 недели после выполнения процедуры (после отторжения некротических тканей) в течение 10–14 дней.

Деструкцию эктопии у большинства больных (82%) осуществляли методом фотокоагуляции с использованием лазерного хирургического комплекса «Аврора» с длиной волны 1,06 мкм, мощностью излучения 10 Вт и экспозиции 0,4 секунды. У остальной части пациенток (18%) выполнялась криодеструкция аппаратом «Дельта-1С» при величине экспозиции 1–3 минуты.

Контрольное обследование (кольпоскопия, онкоцитологическое исследование и тест на ВПЧ из цервикального канала) с оценкой результатов лечения проводилось через 2–3, 6 и 12 месяцев после криодеструкции или лазерной коагуляции эктопии шейки матки.

Анализ и обработку данных выполняли на персональном компьютере, оценка статистической значимости различий осуществлялась с использованием критериев Фишера и χ^2 .

Результаты

Полная эпителизация зоны эктопии цилиндрического эпителия после одного курса лечебных процедур отмечена у 166 (85%) женщин основной и у 32 (68%) женщин контрольной группы ($p < 0,01$). У остальных пациенток (29 в основной и 15 в контрольной группах) наблюдалось сокращение площади эктопии с очаговой эпителизацией, однако при повторном обследовании этих больных во всех случаях была выявлена персистенция ВПЧ.

После проведения второго курса комбинированного лечения с повторной деструкцией остаточных очагов эктопии у всех больных основной группы была достигнута полная эпителизация. В контрольной группе в одном случае не удалось достигнуть излечения (табл. 2).

При обследовании через 12 месяцев у всех пациенток основной и 46 женщин контрольной группы при кольпоскопии обнаружена оригинальная слизистая; при онкоцитологическом исследовании — метапластический эпителий без признаков атипии. У одной пациентки контрольной группы при кольпоскопии обнаружена зона трансформации без признаков атипии; при онкоцитологическом исследовании — цилиндрический и метапластический эпителий без признаков атипии; при исследовании отделяемого из цервикального канала выявлен вирус папилломы человека (онкогенных и неонкогенных типов). У остальных женщин основной и контрольной групп ВПЧ (онкогенных и неонкогенных типов)

Таблица 1

Исходные характеристики и лечебные мероприятия в основной и контрольной группах

	Основная группа	Уровень	Контроль значимости
Число пациенток	195	47	—
Средний возраст, лет	26,8±1,3	27,1±3,5	>0,1
Площадь эктопии: более 2 см ² менее 2 см ²	138 57	36 11	>0,1
Наличие атипии: атипия отсутствует дисплазия легкой степени дисплазия средней степени	126 52 22	29 14 7	>0,1 >0,1 >0,1
Выявлены ВПЧ, в т.ч. онкогенные типы	158 42	47 8	>0,1 >0,1
Метод деструкции: криодеструкция лазерная фотокоагуляция	60 135	14 33	>0,1
Иммуномодулирующая терапия: виферон галавит	164 31	42 5	>0,1

Таблица 2

Результаты комбинированного лечения больных с эктопией шейки матки, ассоциированной с ВПЧ в основной и контрольной группах

	Основная группа	Контроль	Уровень значимости
Первый курс комбинированного лечения:			
пролечено всего	195	47	
в том числе полная эпителизация	166	32	
неполная эпителизация	29	15	p<0,01
Второй курс комбинированного лечения:			
пролечено всего	29	15	
в том числе полная эпителизация	29	14	
неполная эпителизация	—	1	p>0,1

после проведенного лечения выявлен не был. В ходе лечения не было зафиксировано случаев непереносимости спрея эпиген-интим и каких-либо побочных реакций.

Заключение

Включение в комплексную терапию эктопии шейки матки спрея эпиген-интим существенно повышает эффективность лечения и уменьшает необходимость повторных деструктивных манипуляций. Простота использования, сочетаемость с антисептическими и антибактериальными средствами, отсутствие побочных эффектов и аллергических реакций позволяют рекомендовать эпиген-интим для широкого использования в поликлинической практике.

Литература

1. Прилепская В.Н. (ред.) Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы. — М.: МЕД-пресс. — 2000. — 432 с.
2. Русакевич П.С. Заболевания шейки матки. — Минск: Высшая школа. — 2000. — 368 с.
3. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. — М.: АстраФармСервис. — 2003. — 1520 с.
4. Шаймарданова Г.И., Савичева А.М., Максимов С.Я. Клинические проявления папилломавирусной инфекции

гениталий у женщин // Акушерство и женские болезни. — 2001. — № 2. — С. 14–19.

5. Bodner K., Bodner-Adler B., Wierrani F. et al. Is therapeutic conization sufficient to eliminate a high-risk HPV infection of the uterine cervix? A clinicopathological analysis // Anticancer Res. 2002. — Vol. 22, N. 6B. — P. 3733–3736.
6. Crance J.M., Scaramozzino N., Jouan A., Garin D. Interferon, ribavirin, 6-azauridine and glycyrrhizin: antiviral compounds active against pathogenic flaviviruses // Antiviral Res. — 2003. — Vol. 58, N. 1. — P. 73–79.
7. Hopman A.H., Smedts F., Dignef W. et al. Transition of high-grade cervical intraepithelial neoplasia to micro-invasive carcinoma is characterized by integration of HPV 16/18 and numerical chromosome abnormalities // J. Pathol. — 2004. — Vol. 202, N 1. — P. 23–33.
8. Ivanov S., Khadzhiolov N., Ivanov S. [Human papilloma virus (HPV) infection and its relationship with central intra-epithelial neoplasia (CIN)] // Akush. Ginekol. (Sofia). — 2002. — Vol. 41, N. 2. — P. 34–35.
9. Kai K., Komine K., Asai K. et al. Anti-inflammatory effects of intramammary infusions of glycyrrhizin in lactating cows with mastitis caused by coagulase-negative staphylococci // Am J. Vet. Res. — 2003. — Vol. 64, N. 10. — P. 1213–1220.
10. Kucera E., Sliutz G., Czerwenka K. et al. Is high-risk human papillomavirus infection associated with cervical intraepithelial neoplasia eliminated after conization by large-loop excision of the transformation zone? // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. — 2001. — Vol. 100, N. 1. — P. 72–76.
11. Kumada H. Long-term treatment of chronic hepatitis C with glycyrrhizin [stronger neo-minophagen C (SNMC)] for preventing liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma // Oncology. — 2002. — Vol. 62. — Suppl 1. — P. 94–100.
12. Lin J.C. Mechanism of action of glycyrrhizic acid in inhibition of Epstein-Barr virus replication in vitro // Antiviral Res. — 2003. — Vol. 59, N. 1. — P. 41–47.
13. Nagai Y., Maehama T., Asato T., Kanazawa K. Persistence of human papillomavirus infection after therapeutic conization for CIN 3: is it an alarm for disease recurrence? // Gynecol. Oncol. — 2000. — Vol. 79, N 2. — P. 294–299.
14. Negri G., Gampenrieder J., Vigl E.E. et al. Human papilloma virus typing at large loop excision of the transformation zone of the cervix uteri // Anticancer Res. — 2003. — Vol. 23, N 5b. — P. 4289–4292.
15. Paraskevaidis E., Koliopoulos G., Alamanos Y. et al. Human papillomavirus testing and the outcome of treatment for cervical intraepithelial neoplasia // Obstet. Gynecol. — 2001. — Vol. 98, N 5. — Pt. 1. — P. 724–725.
16. Raphael T.J., Kuttan G. Effect of naturally occurring triterpenoids glycyrrhizic acid, ur-solic acid, oleanolic acid and nomilin on the immune system // Phytomedicine. — 2003. — Vol. 10, N 6–7. — P. 483–489.
17. Southern S.A., Graham D.A., Herrington C.S. Discrimination of human papillomavirus types in low and high grade cervical squamous neoplasia by in situ hybridization. // Diagn. Mol. Pathol. — 1998. — Vol. 7, N 2. — P. 114–121.

Л.А. Кузнецова¹,
С.А. Плеснева¹, А.О. Шпаков¹,
Е.В. Омелянюк²,
В.М. Болотских², М.Н. Перцева¹

¹Институт эволюционной физиологии
и биохимии им. И.М. Сеченова РАН;

²Научно-исследовательский институт
акушерства и гинекологии
им. Д.И. Отта РАМН, Санкт-Петербург

ВЛИЯНИЕ РЕЛАКСИНА И ИНСУЛИНА НА АКТИВНОСТЬ АДЕНИЛАТЦИКЛАЗЫ В МИОМЕТРИИ БЕРЕМЕННЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА

■ Изучение влияния релаксина и инсулина на активность аденилатциклазы (АЦ) в миометрии беременных показало, что релаксин 2 человека (10^{-9} – 10^{-8} М) вызывает более сильный, чем инсулин, стимулирующий эффект на активность фермента. Активирующее действие релаксина и инсулина потенцировалось негидролизуемым аналогом ГТФ — гуанилилмидодифосфатом (ГИДФ) в миометрии беременных, что свидетельствует об участии стимулирующего ГТФ-связывающего белка (G_s -белка) в реализации эффекта пептидов. В миометрии беременных с сахарным диабетом 1 типа при действии релаксина, инсулина и изопроterenола было обнаружено снижение чувствительности к этим гормонам активности АЦ по сравнению с этими показателями в миометрии беременных. При совместном влиянии пептидов и ГИДФ в миометрии беременных с сахарным диабетом 1 типа наблюдалось ослабление потенцирования ГИДФ действия гормонов на активность АЦ, что может указывать на уменьшение сопряжения между рецепторами, G_s -белком и АЦ. Проведенные исследования позволяют сделать заключение о том, что у беременных с сахарным диабетом 1 типа падение стимуляции АЦ под влиянием этих гормонов связано с ослаблением функции G_s -белка.

■ **Ключевые слова:** релаксин, инсулин, аденилатциклаза, диабет, миометрий

Введение

В наших предыдущих исследованиях впервые была обнаружена способность инсулина, инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) активировать аденилатциклазу (АЦ) в мышечных тканях млекопитающих [1–3]. Было установлено, что АЦ-активирующий эффект этих пептидов инсулинового суперсемейства реализуется через следующую сигнальную цепь: рецептор-тирозинкиназа $\Rightarrow G_i$ белок ($\beta\gamma$ -субъединицы) $\Rightarrow$ фосфатидилинозитол 3-киназа $\Rightarrow$ протеинкиназа C (zeta) $\Rightarrow G_s$ -белок $\Rightarrow$ АЦ. Согласно выдвинутой нами гипотезе [3], этот аденилатциклазный сигнальный механизм (АЦСМ) вовлечен в митогенное, а не метаболическое действие гормонов и ростовых факторов инсулинового ряда. Релаксин также относится к пептидам инсулинового суперсемейства, являясь гормоном, регулирующим функции репродуктивной системы у позвоночных [4–5]. Согласно современным представлениям, эти пептиды имеют общее эволюционное происхождение и обладают структурной гомологией [6]. По общей молекулярной организации релаксин заметно не отличается от инсулина: его молекула состоит из двух полипептидных цепей (А и В), соединенных двумя дисульфидными связями [6]. В то же время он существенно различается по аминокислотной последовательности (примерно на 75%) и обладает видовой специфичностью в пределах релаксинового семейства [7]. Следует отметить, что структурно-функциональная организация рецептора релаксина и механизмы регуляторного действия гормона мало изучены, а о роли аденилатциклазной системы в регуляторных эффектах релаксина в миометрии человека имеются лишь немногочисленные данные. Имеются сведения, что увеличение уровня цАМФ при активации АЦ стимулирует активность протеинкиназы А (ПКА), что приводит к фосфорилированию киназы легких цепей миозина, снижая сродство этого фермента к комплексу кальмодулин-ионы кальция и вызывая расслабление миометрия. В литературе имеются сведения, что в ходе беременности содержание Ca^{2+} /КМ-стимулируемых АЦ снижается, а Ca^{2+} -ингибируемых увеличивает [8]. Кроме того, можно привести данные, показывающие ингибирующее влияние гормона на сократимость матки, которое связано с увеличением цАМФ в клетке [9]. Действительно, после введения релаксина в организм было обнаружено небольшое и кратковременное увеличение уровня цАМФ в матке крысы [9], вследствие чего авторы работы не рассматривали цАМФ в качестве главного посредника ингибирующего действия гормона на активность АЦ в миометрии крыс. Позднее в другой работе [10] были получены доказательства участия ПКА в расслабляющем эффекте релаксина. Наши исследования [4, 5] впервые выявили активирующее действие релаксина на АЦ. В то же время повышение уровня цАМФ, индуцированное этим гормоном, было обнаружено не только в тка-

нях репродуктивного тракта, но и в культуре клеток аденогипофиза [11], а также в MCF-7 клетках раковой опухоли грудной железы человека [12]. Наряду с регуляторным влиянием на сократительную функцию матки, релаксин при низких концентрациях обладает ростстимулирующим эффектом в MCF-7 клетках [12]. Необходимо отметить, что это митогенное действие гормона сопровождалось изменениями внутриклеточной концентрации цАМФ.

В этой связи исследование функционального состояния инсулин- и релаксинрегулируемой аденيلاتциклазной сигнальной системы (АЦС) в миометрии беременных позволит идентифицировать факторы, вовлеченные в регуляцию активности АЦ. Недостаточность сведений, касающихся изучения функционального состояния АЦС при различных гормональных воздействиях, является одним из факторов, тормозящих изучение патогенеза нарушений функций миометрия при беременности. Эти данные могут послужить основой разработки фармакологических подходов для предотвращения преждевременных родов.

Цель настоящего исследования — сравнительное изучение функциональных характеристик АЦС, регулируемой релаксином и инсулином, в сравнении с катехоламинами в миометрии беременных с доношенной беременностью и у беременных при диабете I типа, получающих инсулиновую терапию. Известно, что рецепторы пептидов инсулиновой группы и катехоламинов имеют разное строение. Так, рецепторы катехоламинов пронизывают мембрану семь раз и сопряжены с G_s -белком и АЦ. В то же время рецептор инсулина один раз пронизывает мембрану, обладает тирозинкиназной активностью и его сопряжение с АЦ проходит целый ряд этапов [3]. В отношении рецептора релаксина в литературе имеются лишь отрывочные сведения и некоторые авторы склоняются к мнению, что рецептор релаксина семь раз пронизывает мембрану [13], но окончательного решения по этому вопросу в литературе нет.

Исследования АЦС включают несколько методических подходов, позволяющих оценивать функциональное состояние отдельных компонентов системы. Так, изучение базальной (без каких-либо воздействий) активности АЦ миометрия дает возможность судить о функции собственно фермента, т. е. каталитического компонента системы, а «функциональным зондом», стимулирующим активность фермента, является форсколин. Для изучения функции другого компонента системы G-белка, способного выступать как в роли регулятора АЦ, так и быть сопрягающим компонентом между рецептором и АЦ, ис-

пользовали целый ряд «функциональных зондов». Один из них NaF — самый сильный регулятор активности АЦ. Другое вещество — негидролизуемый аналог гуанинового нуклеотида гуанозинтрифосфата — гуанилилимидофосфат (ГИДФ). Для характеристики в целом гормонрегулируемой АЦС применяли разные гормоны: аналог биогенного амина — изопротеренол (10^{-6} М, время действия 10 мин), инсулин и релаксин, оказывающими стимулирующий эффект на АЦ при коротких сроках действия (2,5 минуты). Полноценное функционирование АЦС можно выявить при совместном влиянии гормонов и ГИДФ на активность АЦ (потенцирующее влияние ГИДФ на эффект гормонов).

Для исследований взяты две группы беременных: 1) беременные с неосложненной беременностью — 20 женщин (условный контроль); 2) беременные, больные диабетом I типа — 10 женщин. Для каждой группы проведены биохимические исследования влияния перечисленных веществ на активность АЦ в миометрии.

Материал и методы

В работе были использованы следующие реактивы и пептиды, полученные из разных фирм. Креатинфосфат, креатинфосфокиназа (3500 ЕД/мг белка), ГИДФ, форсколин, трис-HCl, окись алюминия для колоночной хроматографии, АТФ, цАМФ, изопротеренол и имидазол фирмы Sigma (США), а также [α - 32 P] АТФ (4 Ки/ммоль) фирмы Amersham (Англия). Кристаллический инсулин человека (24 UE, Lilly, Indianapolis, США). Кристаллический релаксин 2 человека, любезно предоставленный доктором Кристианом Швабе (Медицинский университет штата Южная Каролина), пептид с мол. массой 6000 Да.

Образцы ткани миометрия были получены из нижнего сегмента матки беременных в процессе операции кесарева сечения. Для получения частично очищенной мембранной фракции ткань гомогенизировали, гомогенат центрифугировали при 1000 g в течение 10 мин. Полученный супернатант центрифугировали при 20 000 g в течение 20 мин и осадок использовали для определения активности АЦ. Эффекты пептидов и активаторов изучали в условиях *in vitro*, агенты были добавлены к пробам для определения активности АЦ (2,5 и 10 мин). В контрольные пробы вместо используемых агентов добавляли растворители гормонов или активаторов [4].

Определение активности АЦ проводили согласно методу Соломона и соавт. [14] с некоторыми модификациями. Реакционная смесь (ко-

нечный объем 50 мкл) была следующего состава (мМ): 50 трис-НСI (рН 7,5), 5 MgCl₂, 0,1 АТФ, 1 цАМФ, 20 креатинфосфата, 1 мкКи [α -³²P]АТФ, 0,2 мкг/мл креатинфосфокиназы с активностью 3500 ЕД и 15–20 мкг мембранного белка. Инкубацию проводили при 37 °С в течение 2,5 и 10 мин. Активность АЦ оценивали по количеству образовавшегося в результате реакции цАМФ, который определяли методом колоночной хроматографии с окисью алюминия. Каждый эксперимент выполнен в 4 параллельных пробах.

Содержание белка определяли методом Лоури с использованием бычьего сывороточного альбумина в качестве стандарта.

Все данные представлены в виде средней $\pm$ стандартная ошибка средней ($M \pm m$). Метод парных сравнений Стьюдента был применен для сравнения контрольных и экспериментальных данных (действие гормонов). Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Исследования базальной активности АЦ в миоэметрии беременных показали, что при проведении реакции в течение 2,5 мин или 10 мин величины активности фермента были сходны и составляли $4,3 \pm 0,33$ и $4,5 \pm 0,8$ мкмоль цАМФ на 1 мг мембранного белка за 1 мин соответственно (табл. 1).

В миоэметрии беременных, страдающих диабетом 1 типа, базальная активность АЦ была выше примерно в 2 раза (2,5 мин — $10,4 \pm 1,1$ мкмоль цАМФ/мг белка/мин, а 10 мин — $9,2 \pm 1,0$

мкмоль цАМФ/мг белка/мин). Эти данные могут свидетельствовать о том, что каталитический компонент АЦ у беременных, страдающих диабетом 1 типа, уже стимулирован за счет влияния увеличенного уровня глюкозы в крови, что показали и другие авторы [15].

Стимулирующий эффект форсколина на АЦ несколько снижался в миоэметрии беременных с диабетом 1 типа (табл. 1). Активирующее влияние NaF и ГИДФ на АЦ, выраженное в процентах от контроля (принятого за 100%), уменьшалось примерно на половину (см. табл. 1). Исходя из представленных данных, можно отметить, что взаимодействие G_s-белка и АЦ в условиях диабета в миоэметрии было в значительной степени снижено.

Четкие различия между активностью АЦ в контроле и при диабетической патологии, несмотря на лечение инсулином, выявляются как при действии 10^{-6} М изопротеренола (синтетического аналога адреналина, взаимодействующего с β -адренорецепторами), так и при совместном влиянии ГИДФ и изопротеренола (табл. 2). Чувствительность к изопротеренолу снижается на 50%. Потенцирование ГИДФ его эффекта также уменьшается на 45% (см. табл. 2).

При изучении влияния человеческого релаксина 2 и инсулина концентрации пептидов и время их действия было выбрано с учетом наших данных, полученных при изучении стимулирующего влияния на АЦ инсулина и релаксина [1, 4]. Релаксин (10^{-9} М) в миоэметрии человека вызывал сильную стимуляцию базальной активности АЦ (увеличение на 409% по сравнению с

Таблица 1

Влияние форсколина, фторида натрия и ГИДФ на активность АЦ миоэметрия у беременных и у беременных, страдающих диабетом 1 типа

Активность АЦ (пмоль цАМФ/мин/г)							
Без воздействий		+форсколин		+фторид натрия		+ГИДФ	
—	Диабет	—	Диабет	—	Диабет	—	Диабет
$4,5 \pm 0,8$	$10,4 \pm 1,8$	$14,5 \pm 1,9$	$21,8 \pm 1,6$	$95,5 \pm 2,3$	$122,3 \pm 5$	$13 \pm 2,5$	$19,8 \pm 3$
%	—	322 ± 33	210 ± 25	2122 ± 29	1179 ± 81	288 ± 21	190 ± 15

Таблица 2

Действие ГИДФ, изопротеренола и совместное их влияние на активность АЦ миоэметрия у беременных при отсутствии диабета и в присутствии диабета

Активность АЦ (пмоль цАМФ/мин/г) и % от контроля							
Контроль		ГИДФ		Изопротеренол		Изо+ГИДФ	
—	Диабет	—	Диабет	—	Диабет	—	Диабет
$4,5 \pm 0,8$	$10,4 \pm 0,7$	$9,4 \pm 1,9$	$14 \pm 1,6$	$8,3 \pm 1,3$	$14,4 \pm 1,5$	$19,5 \pm 2$	26 ± 2
%	100	209 ± 23	135 ± 14	184 ± 19	138 ± 6	433 ± 40	250 ± 15
%*						(140)*	(77)*

Цифры в скобках — потенцирование ГИДФ эффекта изопротеренола.

базальной активностью). Инсулин при той же концентрации имел сходный по направленности, но менее выраженный эффект (244%) (рис. 1). При более высокой концентрации пептидов (10^{-8} М) эффект был выражен слабее: стимуляция активности АЦ релаксином 286%, а инсулином — 185% (см. рис. 1). Таким образом, релаксин был более эффективен по сравнению с инсулином. Из этого следует, что АЦ-эффект релаксина 2 человека соответствует его видоспецифичности, что характерно и для ряда пептидов инсулинового суперсемейства [3, 4].

При диабете 1 типа активирующее влияние релаксина и инсулина на АЦ миометрия было ниже как при оптимальной их концентрации (10^{-9} М), так и при более высокой дозе гормона (см. рис. 1). В соответствии с нашими ранними исследованиями [1, 4] стимулирующий АЦ эффект релаксина и инсулина усиливается (потенцируется) в присутствии ГИДФ. Изучение влияния ГИДФ на АЦ-активирующий эффект релаксина в сравнении с аналогичным эффектом инсулина показало, что он (10^{-6} М) усиливает этот эффект пептидов в миометрии (рис. 2). Потенцирование ГИДФ эффекта релаксина (10^{-9} М) было максимальным (554%), а при действии инсулина оно было значительно ниже (115%). Потенцирующее влияние ГИДФ на эффект 10^{-8} М релаксина составляло 317%, а на эффект 10^{-8} М инсулина — 212 %. В миометрии беременных, страдающих диабетом 1 типа, потенцирование ГИДФ эффекта 10^{-9} М релаксина составляло 298%, а при дозе на порядок выше (10^{-8} М) было резко снижено (до 56%) (см. рис. 2). При совместном действии инсулина (10^{-9} М) и ГИДФ эффект потенцирования практически отсутствовал (10%), а при совместном влиянии ГИДФ и 10^{-8} М инсулина эффект составлял 273%. Известно, что потенцирующее действие гуаниновых нуклеотидов на эффект гормона является критерием участия в нем G белков. Эти данные указывают на участие G_s -белка в АЦ-эффекте релаксина и инсулина, что совпадает с нашими данными, полученными для других пептидов инсулинового суперсемейства [1–3] и на ослабление влияния релаксина в миометрии при диабете.

Обсуждение результатов

Проведенное исследование показало, что релаксин, подобно другим пептидам инсулинового суперсемейства (инсулин, ИФР-1 и др.) [1–3], способен оказывать активирующее влияние на активность АЦ в миометрии беременных. Полученные данные показывают, что эффектив-

ность действия пептидов находится в соответствии с данными о наибольшей силе действия релаксина на АЦ миометрия человека — ткань-мишень, гомологичную человеческому релаксину (видовая специфичность) [4]. В связи с обнаружением нами АЦ-стимулирующего действия релаксина на классическую ткань-мишень — миометрий и другие ткани, и в соответствии с нашей гипотезой о вовлеченности системы АЦ–цАМФ в ростстимулирующее действие пептидов инсулинового суперсемейства [3] мы имеем основания предложить релаксин на роль потенциального митогенного фактора, действие которого может опосредоваться через АЦС.

Рецепторы, специфичные к релаксину, были идентифицированы не только в тканях репродуктивной системы, но и в мозгу, сердце и т. д. [16–17]. Специфичность взаимодействия релаксина и его рецептора была подтверждена неспособностью вытеснения связанного меченого гормона другими пептидами, принадлежащими к тому же инсулиновому суперсемейству — инсулином и ИФР-1 [16]. С другой стороны, было показано, что релаксин не способен взаимодействовать с инсулиновым рецептором [16]. Таким образом, в проведенном исследовании получены доказательства участия АЦСМ в действии релаксина, подобно тому как это было установлено нами ранее для других пептидов инсулинового суперсемейства [3].

Проведенное экспериментальное исследование показало, что релаксин и инсулин *in vitro* активируют АЦ в миометрии беременных. Ранее нами было обнаружено, что в скелетных мышцах кур и крыс [1–3] этот гормон вызывает такой же эффект. Полученные факты указывают на распространенность этих регуляторных действий релаксина и инсулина в тканях позвоночных. Согласно нашим данным [3], АЦ-активирующий эффект инсулина реализуется через АЦСМ, который обеспечивает передачу инсулинового сигнала к конкретным мишеням регуляторного действия гормона. Как мы предполагаем, в условиях целого организма инсулин является важным фактором, необходимым для поддержания в функционально активном состоянии АЦСМ путем регуляции активности его отдельных сигнальных блоков, возможно даже через изменение синтеза входящих в него белков. В настоящем исследовании, проведенном на миометрии беременных с диабетом 1 типа со сниженной продукцией инсулина в организме, были получены данные, свидетельствующие в пользу нарушений в функционировании АЦСМ при этой патологии.

Обнаружено, что при диабете 1 типа базальная активность АЦ в миометрии возрастает.

Сходный факт был установлен и другими авторами [13]. В наших исследованиях действие инсулина (10^{-8} М) *in vitro* как своего рода функционального зонда на реактивность АЦС к этому гормону в миометрии при инсулинзависимом диабете даже при лечении инсулином было обнаружено уменьшение стимулирующего эффекта гормона, а также его совместного действия с ГИДФ на активность АЦ. Эти эффекты являются результирующей действия инсулина на весь АЦ сигнальный каскад, включающий не менее семи сигнальных блоков.

Данные, полученные с использованием негормональных активаторов как функциональных зондов на отдельные компоненты АЦС в миометрии при диабете, выявили изменения каталитической активности АЦ (снижение влияния форсколина) и взаимодействия G_s -белка с АЦ (снижение эффектов фторида натрия, ГИДФ и инсулина совместно с ГИДФ).

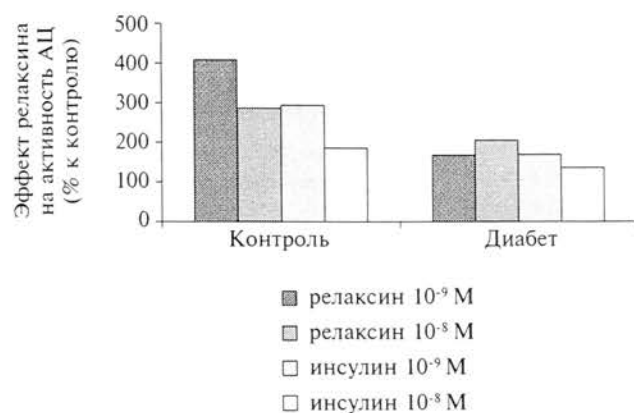


Рис. 1. Стимулирующее влияние релаксина (10^{-9} – 10^{-8} М) и инсулина (10^{-9} – 10^{-8} М) на активность аденилатциклазы в миометрии беременных контрольной группы и группы больных диабетом I типа

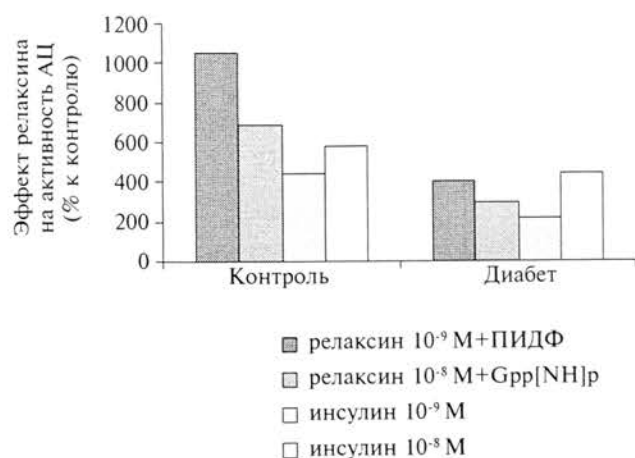


Рис. 2. Действие ГИДФ (10^{-6} М) на АЦ-активирующие эффекты релаксина и инсулина в миометрии беременных контрольной группы и группы больных диабетом I типа

Из установленных фактов следует, что в условиях инсулиновой недостаточности при диабете I типа возникает нарушение в самой АЦ, выражающееся в возрастании базальной активности и снижении каталитических потенций фермента. Далее, ослабляются функции G_s -белка и, в частности, его способность взаимодействовать с АЦ (снижение эффектов NaF, ГИДФ, инсулина совместно с ГИДФ). Изменение функций АЦС при диабете обнаружено и другими авторами [12, 13, 15]. В частности, в миокарде диабетических крыс наблюдалось четкое снижение (примерно на 48%) стимулирующего действия ГИДФ на активность АЦ [12].

Таким образом, при оценке функционального состояния отдельных молекулярных блоков АЦСМ в миометрии беременных, рассматриваемых в качестве контроля, по сравнению с беременными, страдающими диабетом I типа, было обнаружено, что при диабете: 1) увеличивается базальная активность АЦ и снижаются эффекты негормональных активаторов АЦ (форсколина, ГИДФ и NaF); 2) понижается чувствительность к изопротеренолу и уменьшается потенцирующее влияние ГИДФ на его эффект; 3) снижается реактивность АЦС к релаксину и инсулину и к совместному действию этих пептидов и ГИДФ.

Проведенные исследования позволяют сделать заключение о том, что у беременных с диабетом I типа по сравнению с контролем выявляются изменения в функционировании АЦС на уровне как каталитического компонента — АЦ, так и G_s -белка. Снижение стимуляции АЦ гормонами — изопротеренолом, релаксином и инсулином указывает на значительные нарушения функционирования АЦС на этапе сопряжения рецептора, активированного гормоном, и гетеротримерных G белков. Эти факты свидетельствуют о снижении чувствительности не только к инсулину и релаксину, но и к β -агонисту — изопротеренолу в миометрии человека при диабете.

Литература

1. Pertseva M.N., Plesneva S.A., Shpakov A.O., Rusakov Yu.I., Kuznetsova L.A. Involvement of adenylyl cyclase signalling system in the action of insulin and mollusc insulin-like peptide. *Comp. Biochem. Physiol.* — 1995. — Vol. 112. — P. 689–695.
2. Pertseva M.N., Plesneva S.A., Kuznetsova L.A., Shpakov A.O., Derkach K.V. On the tyrosine kinase mechanism of the novel effect of insulin and insulin-like growth factor-I: Stimulation of adenylyl cyclase system in muscle tissues. *Biochem. Pharmacol.* — 1996. — Vol. 52. — P. 1867–1874.
3. Pertseva M.N., Shpakov A.O., Plesneva S.A., Kuznetsova L.A. A novel view on the mechanism of action of insulin and other insulin superfamily peptides: involvement of adenylyl cyclase signaling system. *Comp. Biochem. Physiol.* — 2003. — Vol. 134. — P. 11–34.

4. Kuznetsova L., Plesneva S., Derjabina N., Omeljaniuk E., Pertseva M.N. On the mechanism of relaxin action: the involvement of adenylyl cyclase signalling system. *Regul. Peptides*. — 1999. — Vol. 80. — P. 33–39.
5. Плеснева С.А., Кузнецова Л.А. Омелянюк Е.В., Шпаков А.О., Перцева М.Н. Аденилатциклазный сигнальный механизм действия релаксина // *Ж. эвол. биох. физиол.* — 2000. — Т. 36. — С. 562–568.
6. Bryant-Greenwood G.D. and Schwabe C. Human relaxins: chemistry and biology. *End. Rev.* — 1994. — Vol. 15. — P. 5–26.
7. Bullesbach E.E., Yang S., Schwabe C. The receptor — binding site of human relaxin 2. A dual prong — binding mechanism. *J. Biol. Chem.* — 1992. — Vol. 267. — P. 22957–22960.
8. Кузнецова Л.А. Регуляторные свойства изоформ аденилатциклаз // *Ж. эвол. биох. физиол.* — 2002. — Т. 38. — С. 289–304.
9. McIlwraith A., Downing S. J., Hollingsworth M. Relaxin and cAMP in rat uterus in vivo. *Biochem. Soc. Transact.* — 1991. — Vol. 19. — P. 356S.
10. Hughes S.J., Hollingsworth M., Elliot K.R. The role of a cAMP-dependent pathway in the uterine relaxant action of relaxin in rats // *J. Reprod. Fertil.* — 1997. — Vol. 109. — P. 289–296.
11. Cronin M. J., Malaska T., Bakhit C. Human relaxin increases cyclic AMP levels in cultured anterior pituitary cells // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 1987. — Vol. 148. — P. 1246–1251.
12. Bigazzi M., Brandi M.L., Bani G., Bani Sacchi T. Relaxin influences the growth of MCF-7 breast cancer cells. Mitogenic and antimitogenic action depends on peptide concentration // *Cancer*. — 1992. — Vol. 70. — P. 639–643.
13. Hsu SY, Nakabayashi K, Nishi S, Kumagai J, Kudo M, Sherwood OD, Hsueh AJ. Activation of orphan receptors by the hormone relaxin // *Science*. — 2002. — Vol. 295. — P. 671–4.
14. Salomon Y., Londons C., Rodbell M. A highly sensitive adenylyl cyclase assay // *Anal. Biochem.* — 1974. — Vol. 58. — P. 541–548.
15. Kawabe J., Aizawa Y., Takehara N., Hasebe N., Kikuchi K. Glucose modifies the cross-talk between insulin and the beta-adrenergic signaling system in vascular smooth muscle cells // *J. Hypertens.* — 2000. — Vol. 18. — P. 1457–1464.
16. Yang, S., Rembiesa, B., Bullesbach, E.E., Schwabe C. Relaxin receptors in mice: Demonstration of ligand binding in symphyseal tissues and uterine membrane fragments // *Endocrinology*. — 1992. — Vol. 130. — P. 179–185.
17. Greenbaum C.J. Insulin resistance in type 1 diabetes. *Diabetes Metab. Res. Rev.* — 2002. — Vol. 18. — C. 192–200.
18. Fu L.X., Bergh C.H., Liang Q.M., Sjogren K.G., Xu X., Eriksson P., Hoebeke J., Hjalmarson A. Diabetes-induced changes in the Gi-modulated muscarinic receptor-adenylyl cyclase system in rat myocardium // *Pharmacol. Toxicol.* — 1994. — Vol. 75. — P. 186–193.
19. Anand-Srivastava M.B., McNeill J.H., Yang X.P. Reversal of defective G-proteins and adenylyl cyclase/cAMP signal transduction in diabetic rats by vanadyl sulphate therapy // *Mol. Cell Biochem.* — 1995. — Vol. 153. — P. 113–119.
20. Lin S., Kajimura M., Takeuchi K., Kodaira M., Hanai H., Nishimura M., Kaneko E. Alterations of GTP-binding proteins (G α and Gq/11 α) in gastric smooth muscle cells from streptozotocin-induced and WBN/Kob diabetic rats // *Dig. Dis. Sci.* — 2000. — Vol. 15. — P. 1517–1524.
21. Le Marchand-Brustel G. Molecular mechanism of insulin action in normal and insulin-resistant states // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* — 1999. — Vol. 107. — P. 126–132.
22. Le Roith D., Kim H., Fernandez A.M., Accili D. Inactivation of muscle insulin and IGF1 receptors and responsiveness // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* — 2002. — Vol. 5. — P. 371–375.

Л.Е. Шарова,
М.М. Сафронова

Кафедра рентгенологии,
Кафедра репродуктивного здоровья
женщины Медицинской академии
последипломного образования
МЗ РФ, Санкт-Петербург

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ДИАГНОСТИКА ИЗМЕНЕНИЙ ЭНДОМЕТРИЯ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

■ В работе представлены результаты исследования 294 женщин с клиническими проявлениями нарушения менструального цикла в виде дисфункциональных изменений в эндометрии, напоминающих полипы. Для уточнения характера патологии использована функциональная фармакодинамическая проба с окситоцином (Российский патент на изобретение № 2126653). После постановки диагноза и назначения соответствующей корригирующей гормональной терапии в течение 3-6 месяцев наблюдалось восстановление эхографической картины эндометрия в соответствии с фазой менструального цикла.

■ **Ключевые слова:** менструальный цикл, полип, функциональная проба, эндометрий

Введение

Статья посвящена изменениям в эндометрии функционального характера и их дифференциальной диагностике с различными патологическими процессами. В настоящее время лидирующее место в изучении патологии эндометрия по праву занимает эхография, как информативный, простой, неинвазивный и широко доступный метод лучевого исследования. Проведение рентгеновской гистеросальпингографии (РГСГ), а также гистероскопии (ГС) сопряжено с рядом трудностей различного характера: инвазивностью методик, необходимостью анестезиологического пособия и лучевой нагрузкой на гонады при РГСГ. В связи с этим в последние годы активно проводится поиск неинвазивных методов, способных улучшить точность диагностики патологии эндометрия с помощью эхографии и целенаправленно выбрать группу пациенток для углубленного обследования.

Целью нашей работы явилось изучение возможностей УЗ метода в диагностике функциональных изменений эндометрия. Значение УЗИ в этой области расширено нами за счет применения функциональной фармакодинамической пробы (ФФДП). При отсутствии противопоказаний (беременность, послеоперационные рубцы на матке), после проведения УЗИ (трансабдоминальное или трансвагинальное) назначается раствор окситоцина в дозе 5 ЕД сублингвально, однократно, и через 1–2 минуты проводят повторное УЗИ. Регистрация изображения изучаемых отделов матки при этом в сравнительном аспекте (до и после введения окситоцина) производится в режиме сканирования — «2В», когда в левом поле монитора замораживается «изображение» отдела матки до введения окситоцина, а в правом — фиксируется изображение идентичного участка матки, но уже после начала действия препарата на миометрий. После введения окситоцина появляются сокращения гладкомышечных элементов стенок матки, позволяющие сравнивать изучаемые ее отделы (эндометрий, миометрий) до и после его введения (Российский патент на изобретение № 2126653).

Материалы и методы исследования

УЗИ органов малого таза с применением ФФДП было выполнено 314 женщинам в возрасте от 18 до 45 лет. Средний возраст составил $38 \pm 2,5$ года. Контрольная группа была представлена 20 пациентками, у которых по результатам комплексного обследования в эндометрии и полости матки патологии выявлено не было. Эхографическое исследование проводилось с 9 по 14-й и с 21 по 24-й день менструального цикла (МЦ); при необходимости повторное УЗИ (126 человек) осуществлялось после окончания менструации на 4–6-й день МЦ. У всех пациенток брался аспират из полости матки. Раздельное диагностическое выскаб-

ливание (РДВ) стенок полости матки выполнено 16-ти женщинам с подозрением на полипы эндометрия. 120 пациенток обследованы в динамике после корригирующей гормональной терапии (КГТ), которая проводилась в течение 3–6 месяцев. ГС выполнена 30-ти женщинам. Гистерэктомия по поводу рака эндометрия проведена 3 пациенткам.

Исследования осуществлялись при помощи УЗ диагностического аппарата Logik-500 (GE). В режиме серой шкалы оценивались форма полости матки, наличие ее деформации, четкость контуров эндометрия, соответствие эхогенности и структуры последней фазе МЦ, а также характера содержимого полости матки при ее расширении. При выявлении образования в полости матки определялась локализация, размеры, контуры, связь со стенками матки, оценивалась эхоструктура, характер кровотока в самом образовании, его основании и прилежащих отделах эндометрия и миометрия. Для оценки сосудистого рисунка эндометрия использовались режимы энергетического картирования (ЭК) и цветового доплеровского картирования (ЦДК). Верификация осуществлялась по данным патоморфологического исследования материала, полученного из полости матки в результате РДВ или путем взятия аспирата; ГС и гистерэктомии. Исследование гормонов (пролактин, ЛГ, ФЛГ, Е2, прогестерон) на 2–3 день МЦ проведено до и после КГТ 134 женщинам.

Результаты исследования

Из 314 обследованных женщин изменения в эндометрии были выявлены у 294 (93,63%). Гиперплазия и полипы эндометрия встретились у 20 (6,37%) женщин, рак эндометрия наблюдался в 3 (0,96%) случаях, субмукозные миомы матки были выявлены у 32 (10,19%) пациенток. У остальных 239 (76,11%) женщин с клиническими проявлениями НМЦ в эндометрии наблюдались локальные участки железистой или железисто-кистозной гиперплазии. Возраст пациенток составил от 21 до 45 лет (средний возраст 37,5 года). Женщины предъявляли жалобы на: увеличение продолжительности менструации, обильные менструации, кровомазанье в середине цикла. В эндометрии определялись гиперэхогенные дисфункциональные образования — локальные участки гиперплазии (ЛУГ); в яичниках выявлялись фолликулярные кистовидные образования от 6 до 15 мм и фолликулярные кисты от 25 до 40 мм в диаметре. Образования в эндометрии были одиночными в 231 (96,65%) случаях и множественными в 8-ми (3,35%) наблю-

дениях. Размер ЛУГ в наибольшем измерении (длинник) составлял от 2,6 до 0,4 см в среднем ($1,2 \pm 0,4$ см), в наименьшем (поперечник) — от 1,2 до 0,3 см (в среднем $0,6 \pm 0,3$ см). Располагались они центрально — в середине полости матки (рис. 1) или в ее дне (рис. 2) по срединной линии соприкосновения передней и задней стенок матки (средняя из трех гиперэхогенных линий) — структура эндометрия имела сниженную эхогенность, соответствующую пролиферативной фазе (рис. 1, 2), но с разной степенью влияния секреторной фазы. Эхогенность образований была высокой — соответствующей эхогенности эндометрия в секреторную фазу. Контуры ЛУГ были ровные, четкие, как бы подчеркнутые, каждое из образований было окружено тонкой равномерной по толщине гиперэхогенной полоской, которая «как бы» огибала его с двух сторон и плавно переходила в неиз-



Рис. 1. Больная К. 36 лет. 11 день МЦ.

ЛУГ в эндометрии в середине полости матки. Продольное ТВ-сканирование. 1 — матка, 2 — М-эхо с ЛУГ (УЗ картина напоминает одиночный полип эндометрия)



Рис. 2. Больная С. 35 лет. 13 день МЦ.

ЛУГ в эндометрии в дне полости матки. Продольное ТВ-сканирование. 1 — матка, 2 — М-эхо с ЛУГ (УЗ картина напоминает одиночный полип эндометрия)

мененный центральный отдел эндометрия — срединную гиперэхогенную линию (см. рис. 1, 2). Этот признак прослеживался как в 1-ю, так и во 2-ю фазы МЦ (рис. 3а) у всех 232 женщин. Форма ЛУГ была правильной: округлая или овальная, структура — однородной, без наличия кровотока как в центре, так и по его периферии. При исследовании на 4–6 день МЦ (рис. 3б) отмечалось значительное уменьшение образования до 0,6–0,2 см (по длиннику) и до 0,3–0,2 см (по поперечнику). Однако к 8–10 дню МЦ образование в эндометрии имело ту же форму и размеры и практически не менялось до наступления следующей менструации.

При проведении ФФДП (рис. 4, 5) на фоне сокращения стенок матки отмечалось изменение формы образования из округлой — в удлиненную, с наличием заострений в месте перехода в неиз-

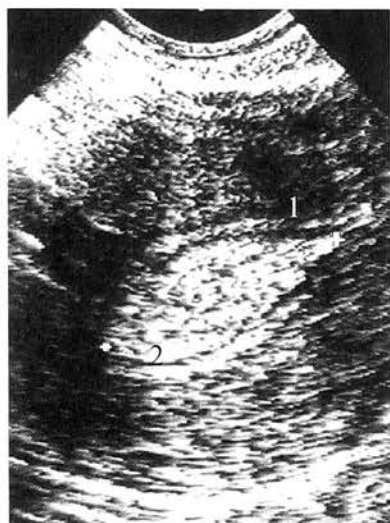


Рис. 3а. Больная А. 39 лет. 22 день МЦ.

Большой ЛУГ в эндометрии в середине полости матки. Продольное ТВ-сканирование. 1 — матка, 2 — М-эхо с ЛУГ, находящегося в центре полости матки (УЗ картина напоминает большой одиночный полип эндометрия)

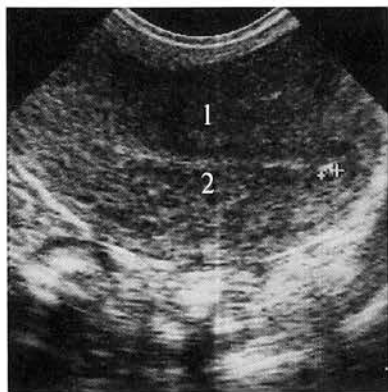


Рис. 3б. Та же больная, 5 день МЦ.

Маленький ЛУГ в эндометрии в дне полости матки. Продольное ТВ-сканирование. 1 — матка, 2 — М-эхо с мелким до 3 мм в диаметре ЛУГ

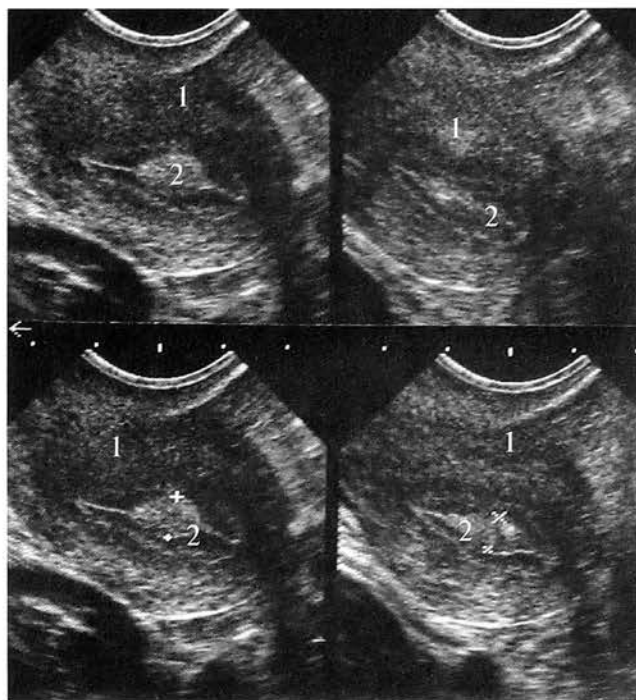


Рис. 4а

Рис. 4б

Рис. 4а. Больная К. 35 лет. 11 день МЦ.

Два «замороженных» изображения матки до введения окситоцина. ЛУГ в эндометрии в середине полости матки. Продольное ТВ-сканирование: 1 — матка, 2 — М-эхо с ЛУГ

Рис. 4б. Та же больная.

Два изображения матки после начала действия окситоцина. Изменение формы ЛУГ в эндометрии при сокращении стенок матки. Продольное ТВ-сканирование: 1 — матка, 2 — М-эхо с ЛУГ

мененный центральный отдел эндометрия, представляющий собой место соприкосновения передней и задней стенок полости матки (рис. 1, 2, 4, 5). У пациенток этой группы была выявлена тенденция к повышению пролактина, который на 3 день МЦ составлял от 344 до 620 мМЕ/л, ФСГ и ЛГ соответствовали верхней границе нормы, Е2 и прогестерон были не изменены. При проведении гистологического исследования эндометрия на 20–25 день МЦ были получены следующие данные: эндометрий пролиферативной или секреторной фаз с расширением просвета желез разной степени выраженности (железистая гиперплазия), в ряде случаев с наличием кистозно-расширенных желез (железисто-кистозная гиперплазия). В цитогамме аспирата диагностированы крупные пласты эндометрия пролиферативного или секреторного типа (иногда с множеством желез), без признаков атипии. При проведении ГС в полости матки определялся одиночный участок эндометрия в виде неравномерно утолщенной складки, выступа бледно-розового или красного цвета — зона локальной, очаговой функциональной гиперплазии.

Всем 120 пациенткам с ЛУГ в эндометрии (рис. 6) была назначена КГТ (бромокриптин,

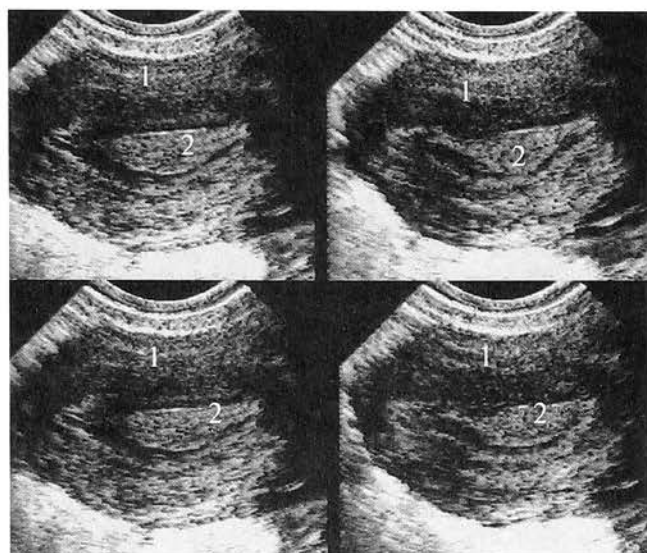


Рис. 5а

Рис. 5б

Рис. 5. Больная Т. 30 лет. 11 день МЦ.

Эндометрий соответствует пролиферативной фазе, с выраженным влиянием секреторной фазы, большой ЛУГ в середине полости матки. Продольное ТВ-сканирование: 1 — матка, 2 — М-эхо с ЛУГ; ФФДП а) — до введения окситоцина; б) — после введения окситоцина (УЗ картина напоминает одиночный крупный полип эндометрия)

жанин, мерсилон, дюфастон, норколут). Через 3–6 месяцев после проведения КГТ при нормализации гормонального фона — у всех обследованных в эндометрии не определялись ЛУГ; эндометрий был однородным.

Дифференциальная диагностика

Существуют рекомендации о проведении повторного УЗИ в начале 1-й фазы МЦ для исключения таких патологических процессов, как гиперплазия эндометрия, субмукозные миомы, полипы и рак эндометрия, при выявлении в перiovуляторной фазе неоднородности структуры эндометрия, напоминающей полипы [3]. При проведении дифференциальной диагностики следует учитывать следующие дифференциально-диагностические критерии:

- **Ультразвуковые признаки субмукозной миомы (возраст чаще 35–45 лет):** чаще занимают более половины объема полости матки, образование правильной округлой формы с ровными контурами на широком основании или узкой ножке, образование изоэхогенно окружающему миометрию в репродуктивный период и гиперэхогенное — в менопаузальный, структура достаточно однородная, определяется «псевдокапсула» и питающий сосуд по периферии [2], определяется изменение размеров и формы образования в разные фазы МЦ, при ДН и ФФДП, наблюдается регресс образования в менопаузе.

- **Ультразвуковые признаки полипа эндометрия:** чаще располагается в дне полости матки, занимает менее половины объема полости матки; образование овоидной форма, четко отграниченное от окружающего эндометрия, располагается на широком основании или узкой «ножке», отмечается деформация места смыкания передней и задней стенок матки, эхогенность образования повышена [1], не выявляется «псевдокапсула» и питающий сосуд по периферии образования, отмечается наличие сосудистой ножки [3,4], васкуляризация ткани полипа с ИР, равным 0,5–0,6 [5], нет изменения размеров и формы образования в зависимости от фазы МЦ и при ФФДП, не наблюдается регресс образования в менопаузе.

- **Ультразвуковые признаки полиповидной формы рака эндометрия (возраст чаще 40–55 лет):** отмечается наличие жидкости в полости матки, образование округлой или неправильной формы с неровными контурами на широком основании, чаще более высокая эхогенность по сравнению с миометрием, нечеткая граница между образованием и окружающим миометрием, структура неоднородная (некрозы), отсутствует «псевдокапсула» и питающий сосуд по периферии, неоваскуляризация в центре образования с низким уровнем кровотока (ИР<0,43) при ЦДК и ЭД [4, 5], отсутствует изменение размеров образования в разные фазы МЦ, отмечается рост

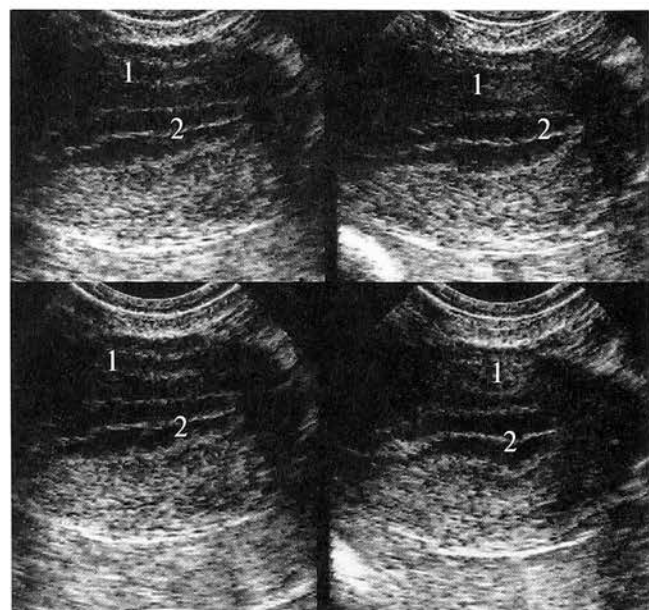


Рис. 6а

Рис. 6б

Рис. 6. Та же больная. 11 день МЦ, через три месяца после приема КЭТ (бромкриптин).

Эндометрий соответствует пролиферативной фазе, без влияния секреторной фазы. Продольное ТВ-сканирование: 1 — матка, 2 — М-эхо без ЛУГ; а) — до введения окситоцина; б) — после введения окситоцина

образования при ДН, отсутствие изменения формы и размера при ФФДП.

• *Ультразвуковые признаки ЛУГ (локальные участки гиперплазия эндометрия)*: правильная округлая или овоидная форма образования, четкие как бы подчеркнутые его контуры, высокая эхогенность, отсутствие псевдокапсулы и питающего сосуда по периферии образования, отсутствие кровотока внутри образования, отсутствие широкого основания или узкой ножки, изменение формы и размеров образования в разные фазы МЦ, при ДН и при ФФДП; в 1 фазу МЦ в эндометрии признаки влияния 2 фазы, а во 2 фазу МЦ — признаки влияния 1 фазы.

С учетом всех выше перечисленных дифференциально-диагностических критериев при проведении эхографического исследования с проведением ФФДП с достаточной степенью вероятности можно сделать вывод о наличии органической патологии в эндометрии или о функциональном характере изменений.

Заключение

Изменения в эндометрии в виде ЛУГ носят функциональный характер и являются следствием гормонального дисбаланса у женщин репродуктивного возраста при нарушениях МЦ. Назначение КГТ позволяет нормализовать гормональный дисбаланс, что приводит к восстановлению эхографической картины эндометрия в соответствии с фазой МЦ.

Выводы

1. При выявлении ЛУГ в эндометрии необходимо проведение ФФДП.

2. Применение ФФДП позволяет провести дифференциальную диагностику между органическими поражениями эндометрия и его функциональными изменениями без использования режимов ЦДК и ЭД, а также повторного обследования пациентки на 4–6 день МЦ.

3. При наличии ЛУГ в эндометрии необходимо исследование гормонального баланса половых стероидов с назначением КГТ.

Литература

1. Демидов В.Н., Гус А.И. // Патология полости матки и эндометрия. — М., 138 с.
2. Митьков В.В., Медведев М.В. // Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике. — М., 1997. — Т. 3. — С. 91–118.
3. Озерская И.А., Агеева М.И. // Ультразвуковая и функциональная диагностика. — 2002. — № 3. — С. 109–114.
4. Федорова Е.В., Липман А.Д. Применение цветового доплеровского картирования и доплерометрии в гинекологии. — М.: Видар. 2002. — С. 32–41.
5. Kurjak A., Kupesic S. // Color doppler in Obstetrics, gynecology and infertility. — Zagreb — Seoul, 1999. — P. 36–49.

DIFFERENTIAL ULTRASOUND DIAGNOSTICS OF THE CHANGES OF ENDOMETRIUM AT THE WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE

Sharova L.E., Safronova M.M.

■ **The summary:** In article outcomes of a research of 294 women with clinical displays of infringement menstrual cycle, shown developing as disfunctional changes in endometrium, resemble reminding polyps are submitted. For specification of character of a pathology is used the functional farmakodinamic oxytocin test (the Russian patent for the invention № 2126653). After statement of the diagnosis and assignment corresponding therapy during 3–6 months, restoration ultrasonography picture of endometrium was observed according to a phase of menstrual cycle.

■ **Key words:** menstrual cycle, polyp, functional farmakodinamic test, endometrium.

М.А. Мурашко

Коми республиканский
перинатальный центр,
г. Сыктывкар

ДИСТАНЦИОННЫЙ КОНСУЛЬТАТИВНЫЙ ЦЕНТР — ОПЕРАТИВНЫЙ КОНТРОЛЬ НАД ОКАЗАНИЕМ АКУШЕРСКОЙ ПОМОЩИ В РЕГИОНЕ

■ В статье представлена модель дистанционного консультативного центра в области акушерства и гинекологии. С помощью ретроспективного анализа за семь лет показана эффективность его работы на примере Республики Коми, его влияние на основные показатели смертности — материнской, перинатальной и младенческой.

■ **Ключевые слова:** материнская смертность, перинатальная смертность, дистанционный консультативный центр, акушерская помощь

Актуальность проблемы

В настоящее время качество оказания медицинской помощи в городе и сельской местности различны. Реальная стоимость современной специализированной помощи высока, и организация ее зачастую оказывается не под силу районным больницам. Отсутствие узкой профессиональной подготовки специалистов и невозможность подробного исследования функций жизненно-важных органов также накладывает отпечаток на уровень проведения неотложных мероприятий. Исходя из этого стратегия помощи в акушерстве должна базироваться на принципах превентивности. Улучшение качества оказания акушерской помощи возможно лишь при соблюдении основных стратегий, направленных на охрану здоровья матери и ребенка. Данные стратегии включают доступность медицинской помощи, выявление беременных из групп высокого риска, наличие протоколов для оказания неотложной помощи [5].

По данным ВОЗ, ежегодно в мире 50 тыс. женщин умирает вследствие врачебных ошибок. При анализе ятрогений причиной летальных исходов становятся: анафилактический шок, осложнения анестезии (неудачная интубация: регургитация с постгипоксической энцефалопатией, синдромом Мендельсона), осложнения реанимации, травматические повреждения при операции, гемотрансфузионный конфликт [1–3].

В начале 80-х годов Цыбулькиным Э.К. и Ломовских В.Е. в педиатрии была предложена новая форма лечебно-консультативной службы, основанная на принципах угрозомерии и введения единого формализованного языка диалога для улучшения преемственности на всех уровнях неотложной помощи — угрозометрическая автоматическая консультативная система (УКАС). На ее основе была создана организационная структура — реанимационно-консультативный центр (РКЦ). Основными принципами системы неотложной помощи явились этапность; единое информационное пространство; стандартизация организации, лечебно-эвакуационных мероприятий, квалификации, оснащения и угрозомерия. В последующем характер работы системы РКЦ стал заключаться не только в обеспечении адекватной лечебно-консультативной помощи, но в значительной степени организационно-методической и учебной, т. е. приобрел комплексный характер. Такой комплексный подход работы позволил способствовать достоверному снижению младенческой смертности [4].

Аналогично функционирующему РКЦ в педиатрической практике в 1996 году нами создан дистанционный консультативный центр по акушерству и гинекологии (КЦ) на базе Коми республиканского перинатального центра (Приказ Министерства Здравоохранения Республики Коми № 45 пр. 2 от 21.03.96 г.).

Целью создания КЦ является оказание круглосуточной консультативной помощи специалистам родовспомогательных учреждений первого и второго уровней, создание системы оперативного слежения и управления акушерской ситуацией, оказание

своевременной практической (выездной) помощи ЛПУ силами республиканских специалистов на территории Республики Коми.

Материалы и методы

Среди первоочередных задач КЦ:

1. Оказание круглосуточной консультативной помощи по телефону специалистам родовспомогательных учреждений республики Коми.

2. Решение вопросов перевода и транспортировки пациентов с различной степенью перинатального риска в родовспомогательные учреждения соответствующего уровня или выезд бригады на место.

3. Осуществление оперативного, динамического наблюдения за состоянием здоровья беременных, родильниц и рожениц, нуждающихся в интенсивной терапии и реанимации.

4. Передача информации в КЦ реанимации новорожденных при рождении детей, требующих интенсивной или реанимационной помощи.

Для оценки возможностей учреждений проводится их паспортизация в целях изучения и определения уровня оснащенности, квалификации врачей акушеров-гинекологов, реаниматологов по вопросам оказания неотложной помощи.

Передаче в КЦ подлежат:

— для сельских районов республики (учреждения первого уровня) — беременные из группы высокого риска, все роженицы, родильницы с отклонениями от нормального течения в послеродовом периоде, пациенты с гинекологическими осложнениями;

— для городов (учреждения второго уровня) — все беременные, роженицы и родильницы с высокой степенью перинатального риска, угрожаемые по материнской смертности и тяжелым осложнениям, пациентки с тяжелыми гинекологическими осложнениями.

С момента обращения в КЦ информация о пациенте оформляется в консультативном листе. При ведении больных совместно с врачами КЦ обязательным условием является динамическое наблюдение, которое должно быть обеспечено сообщением лечащего врача о состоянии пациентки по телефону не позднее чем через шесть часов, а при необходимости и ранее. В случае необходимости к курации пациентки подключается анестезиолог-реаниматолог.

Ежемесячно и ежеквартально проводится анализ деятельности КЦ. Берется во внимание общее число проконсультированных, из них выделяются четыре группы: число консультаций для беременной, для роженицы, для родильницы, для гинекологической больной. Из этих групп диф-

ференцируются подгруппы по избранной тактике: лечение на месте, планы направления в головные ЛПУ, экстренная транспортировка в головное учреждение, вылет бригады санитарной авиации.

По консультативным листам регистрируются исходы для матери и плода на этапе КЦ, выявляются основные дефекты курации беременных в территориях, резервы снижения перинатальных потерь и осложнений беременности и родов.

Приводим перечень акушерских ситуаций, подлежащих обязательному разбору:

— роды, осложненные кровопотерей более 1000 мл;

— затяжные роды;

— роды, осложненные длительным безводным периодом;

— роды, осложненные тяжелым гестозом (II-III степени);

— выворот матки в послеродовом периоде;

— разрыв матки в родах;

— рождение ребенка с низкой оценкой по шкале Апгар (менее шести баллов на пятой минуте) с последующей длительной реанимацией или родовой травмой;

— разрыв шейки матки III степени и промежуточные II степени;

— хориоамнионит, метроэндометрит в родах и послеродовом периоде;

— расширение объема операции до надвлагалищной ампутации или экстирпации матки во время кесарева сечения;

— лапаротомии после прерывания беременности;

— гнойно-септические осложнения после прерывания беременности в сроке более 12 недель;

— анализ течения беременности и родов у женщин с тяжелой соматической патологией;

— преждевременные роды.

Учреждения второго уровня в ряде случаев могут самостоятельно осуществлять экспертизу этих осложнений. Качество ее оценивается курирующим учреждением третьего уровня.

Результаты исследования

По результатам деятельности КЦ за период с 1997 по 2003 год и справочникам Коми Республиканского медицинского информационно-аналитического центра за 1997–2003 годы проведено исследование, построенное по принципу ретроспективного, обсервационного исследования.

За семь лет количество консультаций составило 5766. Из них консультации учреждениям первого уровня (сельским территориям) составили 4444 (77,1%), 1322 или 22,9% консультации цен-

тра было оказано акушерам-гинекологам из городов республики. Отношение числа обращений врачей районных больниц за консультативной помощью в КЦ в течение года к числу родов в районе за этот период, отражающее активность районов на КЦ в среднем за период с 1996 по 2003 годы составило 0,7 (50 перцентиль) со статистически значимыми колебаниями от 0,1 (10 перцентиль) до 1,8 (90 перцентиль).

В структуре консультированных пациентов беременные составили 1473 (25,5 %), роженицы 3597 (62,4%), родильницы 289 (5%), гинекологические больные 407 (7,1%), т. е. наиболее востребованными оказались консультации для рожениц. Различий между городскими и сельскими родовспомогательными учреждениями не отмечено.

Необходимость безопасной доставки в медицинское учреждение более высокого уровня ребенка нашло отражение при анализе количества переводов беременных и родильниц после дистанционных консультаций. Чаще всего «транспортировка» происходит в утробе матери. Среднее количество переводов в течение этих лет после консультаций составило 24,2%. Переводы чаще осуществлялись в ближайшее учреждение более высокого уровня, а при необходимости — в ПЦ. Центр медицины катастроф или санитарная авиация задействовались для транспортировки беременных или выезда бригады на место в среднем в 5% от всех случаев перевода. Учитывая, что плотность населения в республике Коми составляет 2,5 человека на квадратный километр, при переводах чаще использовались обычные транспортные схемы или попутный медицинский транспорт. В процессе отработки принципов дистанционной консультативной помощи отмечено достоверное снижение перевода матерей на 35,8 % за семь лет ($p < 0,05$). Это позволило сократить расходы и придать работе более плановый характер.

Транспортировки новорожденных не претерпевали достоверных изменений на протяжении анализируемых лет, и медиана составила 61 случай за год или 1,7% от консультированных рожениц. Данная группа состоит преимущественно из недоношенных новорожденных (перевод матери был невозможен) и детей, родившихся в состоянии асфиксии.

Установлена статистически достоверная корреляционная связь между обращаемостью сельских врачей за консультативной помощью с уровнем перинатальной смертности ($r = -0,68$), частотой преждевременных родов ($r = -0,46$) и заболеваемостью рожениц и родильниц. В структуре перинатальной смертности большее значе-

ние консультативная помощь имела в случае ранней неонатальной смертности ($r = -0,82$), по сравнению с мертворождением ($r = -0,48$). Это объясняется тем, что наибольшее количество обращений на РКЦ зафиксировано во время родов, тогда как наибольшая часть потерь в структуре мертворождений происходит за счет антенатальной смертности (этап амбулаторного наблюдения). Коэффициент корреляции индекса обращаемости за консультативной помощью и процентом оперативного родоразрешения составил за весь период исследования $-0,53$, а частотой интранатальной асфиксии по общим итогам работы сельских районов — $-0,39$. Эти показатели, как правило, напрямую зависят от способности врача наиболее достоверно изложить акушерскую ситуацию при дистанционном консультировании.

Наиболее значимые показатели зависимости были получены при анализе заболеваемости рожениц и родильниц ($r = -0,95$), при этом немаловажную роль играет снижение частоты кровотечений в связи с отслойкой и предлежанием плаценты ($r = -0,88$), а также в послеродовом периоде ($r = -0,83$).

Результатом проводимой работы стало снижение на территории Республики Коми:

- частоты мертворождений с 7,6‰ в 1995 году до 3,7‰ в 2002 году и 4,4‰ в 2003 году;
- перинатальной смертности с 16,1 до 6,2‰ в 2002 году и 7,2‰ в 2003 году;
- ранней неонатальной смертности с 8,5 до 2,5‰ в 2002 году и 2,8‰ в 2003 году;
- младенческой смертности с 25,3 до 10,9‰ в 2002 году и 9,2‰ в 2003 году;
- частоты кровотечений в связи с отслойкой и предлежанием плаценты в 17 раз с 168,6 до 10,2, кровотечений в послеродовом периоде в 2 раза с 290,9 до 135,6 на 10 000 женщин, закончивших беременность;
- материнской смертности по годам 1997 — 86,64; 1998 — 18,6; 1999 — 31,0; 2000 — 20,5; 2001 — 19,5; 2002 — 9; 2003 — 8,8 на 100 000 родившихся живыми;
- количества пациентов, транспортированных по экстренным показаниям силами санитарной авиации на 35,8%.

Заключение

Опыт использования системы КЦ позволяет сделать следующие выводы. Внедрение в практику работы ЛПУ системы КЦ:

- существенно влияет на основные показатели смертности (перинатальную, младенческую и материнскую);

— позволяет придать работе по профилактике осложнений беременности и родов плановый характер; адаптируется к конкретным и реальным условиям работы, создавая преемственность в работе лечебных учреждений различного уровня;

— обеспечивает непрерывное повышение квалификации специалистов;

— в оперативном режиме позволяет проводить контроль над акушерской ситуацией в регионе;

— может использоваться с телекоммуникационными технологиями.

Литература

1. Автандилов Г.Г. Патологоанатомическое заключение о причине смерти // Архив патологии. — 1993. — № 4. — С. 83–84.
2. Фролова О.Г., Токова З.З., Николаева Е.И. и др. Качество акушерской помощи и критерии его оценки // Материалы V российского форума «Мать и дитя». — М., 2003. — С. 605.
3. Хаустова М.Ю., Шалина Р.И., Курцер М.А. и др. Наш опыт эпидуральной анестезии в акушерстве //

Акушерство и гинекология. — 2000. — № 4. — С. 22–26.

4. Цыбульский Э.К., Егоров В.М., Казаков Д.П., Ломовских В.Е. Реанимационно-консультативный центр двадцать лет спустя // Материалы российского конгресса педиатров. — М., 2001. — С. 230–231.
5. Энкин М., Кейрс М., Нейлсон Д. и др. Руководство по эффективной помощи при беременности и рождении ребенка. — СПб: Петрополис, 2003. — 477 с.

THE REMOTE CONSULTING CENTRE – OPERATIVE CONTROL FOR RENDERING OBSTETRIC CARE IN KOMI REPUBLIC

Murashko M.A.

■ **The summary:** the work presented gives the analysis of the introduction of the remote consulting centre model in the field of obstetrics and gynecology. The 7-years retrospective efficiency analysis of the consulting care model in the territory of the Komi republic was carried out.

Conclusion: the remote consulting care is responsible for the reduction of the basic parameters of maternal, perinatal and infant (neonatal) mortality.

■ **Key words:** maternal mortality rate, perinatal mortality rate, remote consulting centre, obstetric care.

М.А. Репина, Е.Г. Крапивина,
В.А. Колчина,
О.А. Стамбулова

Кафедра репродуктивного здоровья
женщин медицинской академии
последипломного образования МЗ РФ,
Санкт-Петербург

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ ФУНКЦИИ ПОЧЕК У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН

■ Фитопрепарат канефрон Н включает в свой состав компоненты, которые обеспечивают спазмолитическое, сосудорасширяющее, диуретическое, противовоспалительное и антибактериальное действие. Исследована эффективность канефрона Н у 132 беременных женщин, 52 из которых имели сопутствующую инфекцию мочевыделительной системы, а 80 — гестоз и/или хронические паренхиматозные повреждения почек (хронический гломерулонефрит, интерстициальный нефрит), в восьми случаях осложненные ХПН. Получены следующие суммарные эффекты от лечения канефроном Н: улучшение периферического (в том числе почечного) кровообращения (по тестам коагулограмм), усиление диуреза, противовоспалительное и антибактериальное действие (в том числе и в отношении вагинальной флоры). Препарат безопасен для матери и плода, о чем свидетельствуют исходы беременности и родов у женщин, получивших лечение канефроном Н. Эффективность лечения зависит от его продолжительности (не менее 3–4 мес). Возможно сочетание канефрона Н с антибактериальными, спазмолитическими средствами и с антигипертензивными препаратами.

Беременность оказывает существенное влияние на функциональное состояние почек: повышаются почечный кровоток и клубочковая фильтрация, увеличивается реабсорбция воды в почечных канальцах, что способствует ее накоплению в организме и снижению осмоляльности плазмы. Под влиянием гормонов (прогестерон) и механических факторов (рост беременной матки) происходит расширение чашечно-лоханочной системы и мочеточников со снижением их тонуса, снижением тонуса мочевого пузыря, что реализуется в увеличении остаточного объема и стазе мочи с повышением риска развития острого воспалительного заболевания мочевыделительной системы.

Существенно осложняют течение беременности предшествующие (фоновые) заболевания почек, которые облегчают развитие гестоза, маточно-плацентарной недостаточности и других осложнений.

В ряде случаев нарушение функции почек во время беременности не связано с их фоновым заболеванием, а имеет вторичный характер, т. е. зависит от возникшего осложнения (гестоз).

К сожалению, не всегда можно определить первопричину нарушения функции почек (гестоз или предсуществующее заболевание). Проблема усугубляется тем, что многие женщины не ориентированы в своем соматическом статусе, располагают очень скудными данными анамнеза, а большая часть методов диагностики, применяемая в нефрологии, не может быть использована во время беременности.

Частота заболеваний мочевыделительной системы у беременных женщин достаточно высока. По данным женских консультаций Санкт-Петербурга они встречались у каждой третьей-четвертой женщины в период 1991–2000 гг. и у каждой пятой — в более поздние годы, конкурируя с болезнями системы кровообращения и особенно — с анемией, которая, как известно, является почти непременным спутником почечной патологии (табл. 1). В акушерских стационарах частота регистрации заболеваний мочевыделительной системы, как и других заболеваний, оказалась значительно меньше, что отчасти связано с разной длительностью наблюдения (в течение всей беременности или кратковременно), характером обследования, более полного и динамичного в женских консультациях, а также с гипердиагностикой, боязнью пропустить осложнение в женской консультации. Тем не менее и по отчетам стационаров заболевания мочевыделительной системы оказываются частой патологией, так как встречаются у каждой 10-й рожавшей женщины.

К этому можно добавить, что у 25% женщин, погибших от гестоза, при патологоанатомическом исследовании выявлены фоновые заболевания почек: хронический пиелонефрит, хронический гломерулонефрит, опущение почек с пиелоктазией, аномалии развития почек, нефролитиаз и др. (М.А. Репина, 1988).

Таблица 1

Экстрагенитальные заболевания у беременных женщин по данным женских консультаций и акушерских стационаров Санкт-Петербурга*

Заболевания \ Годы	1991–1995		1996–2000		2001		2002	
	ЖК	Р/д	ЖК	Р/д	ЖК	Р/д	ЖК	Р/д
Система кровообращения	15,4	7,9	17,5	10,3	18,5	9,3	20,0	9,2
Мочевыделительная система	24,6	8,6	30,5	11,0	18,9	10,3	17,6	11,6
Анемия	25,1	8,4	34,3	13,9	35,4	15,8	35,1	16,2
Венозные осложнения	3,0	0,9	4,6	1,2	5,6	1,9	6,3	2,7
Дисфункция щитовидной железы	2,9	0,9	6,4	2,2	7,7	2,9	7,6	2,5
Диабет	0,3	0,2	0,3	0,3	0,3	0,4	0,3	0,3

* Процент от числа состоявших на учете по беременности и родивших.

Вероятность почечной патологии повышается у женщин старше 30 лет.

Тяжелый гестоз в свою очередь приводит к повреждению нефронов: выявляют увеличение размеров клубочков, зернистую дистрофию, пролиферацию клеток эндотелия со склеиванием петель, утолщение базальной мембраны, фибриноидное набухание капсулы. Значительно повреждаются канальцы: зернистая мелкокапельная, иногда пылевидная дистрофия извитых канальцев с некрозом и десквамацией эпителия и др. Наблюдаются выраженные нарушения микрокровотока: неравномерное, застойное полнокровие, малокровие капилляров, чередование участков расширения петель капилляров со спавшимися участками, наличие в сосудах лизированных эритроцитов и микротромбов.

Безусловно, значимым фактором в развитии почечной патологии у женщин является урогенитальная инфекция, о частоте которой в репродуктивном возрасте хорошо известно. Именно инфекция инициирует острое и хроническое повреждение канальцевого аппарата почек. В то же время хронический пиелонефрит не всегда является результатом персистирующей инфекции. В ряде случаев он развивается как следствие обструктивных причин (мочекаменная болезнь, стриктура, пузырно-лоханочный рефлюкс). Менее 50% женщин с хроническим пиелонефритом имеют анамнез, свидетельствующий в пользу инфекции как причины заболевания.

Реже у беременных женщин встречается хронический гломерулонефрит, обычно в форме отечно-нефротического или изолированного мочевого синдрома. Он очень неблагоприятно влияет на течение беременности: характерны высокая степень протеинурии с ранних сроков, раннее развитие гипертензии, тяжелая преэклампсия, задержка развития плода, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты.

Беременность увеличивает нагрузку на функцию почек, что может оказаться чрезмерным в

случаях их повреждения. Поэтому вопрос о способах поддержки функционального состояния почек, профилактике почечной недостаточности и рецидивов инфекционно-воспалительного процесса у беременных женщин чрезвычайно актуален. Препараты, используемые для этих целей, или имеют ограниченное применение во время беременности, или исключены (антибактериальные средства, диуретики и др.).

Очевидно, что идеальный препарат, необходимый для улучшения функции почек во время беременности, должен совмещать в себе несколько эффектов: усиливать почечный кровоток и клубочковую фильтрацию, положительно влиять на уродинамику, обеспечивать противовоспалительное действие, стимулировать регенеративные процессы в почечном эпителии. Он должен хорошо переноситься, не оказывать побочного действия на мать и плод, что часто свойственно лекарством, полученным на основе химического синтеза.

С нашей точки зрения, таким препаратом является канефрон Н* (компания «Бионорика» АГ, Германия), который составлен из растительных компонентов: экстрактов золототысячника, любистока и розмарина. Входящие в них эфирные масла, флавоноиды, горечи, фталиды и фенилкарбоновые кислоты оказывают диуретическое, спазмолитическое, сосудорасширяющее, противовоспалительное и антибактериальное действие.

Первые экспериментальные исследования, проведенные на крысах (W. Sterner и соавт., 1973), показали, что применение канефрона одновременно с индуктором повреждения почек оказывало выраженный защитный эффект: изменения в канальцах и клубочках либо отсутствовали, либо были минимальными. Применение канефрона позже, чем индуктора повреждения почек, способствовало меньшему разрушению нефронов по

* Отличается от предыдущего препарата «Канефрон» отсутствием в нем плодов шиповника.

сравнению с контролем, наблюдалась активная пролиферация фибробластов, что авторы оценивали как процесс репарации.

Экспериментальные и последующие клинические наблюдения позволили заключить, что канефрон улучшает состояние эпителия канальцев и клубочков, способен предотвратить или уменьшить повреждение почек, вызванное лекарствами или токсинами, оказывает антибактериальный эффект, положительно влияет на метаболические процессы в целом и хорошо переносится.

Препарат быстро нашел применение в нефрологической практике, и в последующие годы были получены новые сведения относительно влияния отдельных его компонентов на почечные структуры: эфирные масла, сапонины, смолы обеспечивают спазмолитический эффект, гликозиды обладают дезинфицирующей способностью, стимулируют восстановление почечного эпителия, горечи, фталиды, фенилкарбоновые кислоты способствуют дилатации капилляров, что является одним из факторов усиления диуреза.

Было установлено, что диуретический эффект канефрона влияет на его антимикробные свойства, так как усиление оттока мочи препятствует адгезии уропатогенных бактерий к эпителию мочевыделительной системы. Кроме того, прием канефрона повышает pH мочи, что препятствует жизнедеятельности микроорганизмов. Все отмеченные эффекты накапливаются постепенно, оказывают хорошее лечебное действие при нетяжелых и средней тяжести заболеваниях почек при условии длительного приема канефрона (Е. Damm, 1975).

В серии клинических наблюдений были отработаны схемы лечения по 3 и более месяца с такими же интервалами по 6 таб. в сутки. В процессе наблюдений были определены и другие эффекты канефрона: снижение степени протеинурии у больных хроническим гломеруло-нефритом, интерстициальным нефритом, снижение уровня мочевины и креатинина у больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН), снижение уровня глюкозы в сыворотке крови без риска развития гипогликемии (Н. Корр, 1975).

В последующие годы были получены хорошие результаты лечения инфекционно-воспалительных заболеваний мочевыделительной системы: канефрон повышал чувствительность микроорганизмов к антибактериальным препаратам в большинстве случаев резистентных инфекций, был достаточно эффективным как самостоятельный препарат при воспалительных процессах средней тяжести и действенной под-

держкой в комплексном лечении тяжелых инфекций — при назначении его в интервалах между введением антибиотиков и других синтетических антибактериальных средств [9, 8, 11]. Последние авторы применили канефрон 19 беременным и родильницам с воспалительными заболеваниями мочевыделительной системы и получили более быстрый эффект (уже на первой неделе приема) по сравнению с таковым у мужчин, также страдавших воспалением системы мочевыделения: быстро устранялись дизурические расстройства, боли, уменьшалась степень бактериурии без побочных эффектов от длительного приема и нежелательного взаимодействия с другими лекарствами.

Schleicher K., Schleicher B. (1977) также показали, что длительное (более 12–16 недель) лечение канефроном обострений хронических воспалительных заболеваний почек, рефлюксов и развившегося на их фоне гестоза позволило фактически у половины пациенток отказаться от использования антибиотиков, способствовало значительному снижению протеинурии и обеспечило хорошие исходы для матери и плода.

Включение в группу пациентов беременных женщин способствовало проведению новой серии экспериментальных исследований на крысах и крольчихах, которым в период органогенеза их плодов давали канефрон в восходящих дозах, причем максимальная в 100 раз превышала таковую у людей. Ни один из вариантов доз не оказал влияния на животных и их потомство [14].

Серия публикаций, посвященных канефрону, появилась в отечественных изданиях после регистрации препарата в России. Отмечена эффективность канефрона как компонента комплексной терапии, так и монопрепарата при различных заболеваниях почек, в том числе осложненных ХПН, установлено более быстрое отхождение конкрементов после операции литотрипсии, подтверждены другие, ранее выявленные эффекты: увеличение диуреза, снижение степени лейкоцитурии (уже после двух недель лечения), отсутствие побочного воздействия на организм [1, 4, 7].

При назначении канефрона беременным женщинам и детям также отмечено его влияние на увеличение диуреза, снижение массы тела, устранение дизурических и других нарушений, а также эффективность в плане реабилитации функции почек при заболеваниях в детском возрасте [2, 3, 6].

Канефрон Н используется нами в акушерской практике с 2000 г., и в настоящее время мы располагаем результатами клинических наблю-

дений 370 беременных женщин, 132 из которых были детально обследованы и внесены в специальный протокол в процессе лечения.

При формировании групп наблюдения исходили из следующих соображений: по возможности отдельно проследить антибактериальную, противовоспалительную эффективность канефрона Н у беременных женщин; определить эффективность препарата как фактора защиты у беременных с хроническими заболеваниями почек (хронический гломерулонефрит, тубулоинтерстициальное повреждение почек) и остро развившимся процессом вследствие гестоза.

С этой целью все беременные были разделены на две группы.

1. Пациентки с сопутствующей инфекцией мочевыделительной системы (бессимптомная бактериурия, хронический, в том числе рецидивирующий пиелонефрит), сочетание инфекции мочевыделительной системы с вульвовагинитом, цервицитом, носительством сексуально-трансмиссивных инфекций (52 пациентки).

2. Пациентки с хроническим паренхиматозным повреждением почек (хронический гломерулонефрит, тубулоинтерстициальный нефрит) и признаками ХПН (у 8 из них), а также пациентки с нетяжелыми формами гестоза (80 женщин).

У 58 беременных отмечены другие соматические заболевания, преимущественно сердечно-сосудистой системы. У 83 из 132 женщин беременность была индуцирована с помощью вспомогательных репродуктивных технологий: ЭКО, ЭКО+ИКСИ, ЭКО+ИКСИ+ТЕСА.

Препарат назначали в каплях (по 50 кап. 3 раза в сутки) или таблетках (по 2 таб. 3 раза в сутки), по показаниям сочетали с гипотензивными средствами, короткими курсами другой антибактериальной терапии (преимущественно при сопутствующих сексуально-трансмиссивных инфекциях).

В группе с инфекционно-воспалительными заболеваниями мочевыделительной системы у 17 пациенток была бессимптомная бактериурия, в остальных случаях отмечали хронический пиелонефрит, в том числе — в сочетании с нефролитиазом, аномалиями развития и положения почек у 6 женщин. Клиническая картина пиелонефрита была неопределенной: анамнез (острые эпизоды цистита и пиелонефрита, диагноз рефлюкса в детстве), у трети анемический синдром как вне, так и во время беременности (Hb 74–90–103–110 г/л, снижение цветного показателя), у части пациенток — разной частоты обострения пиелонефрита, данные УЗИ почек (расширение и деформация чашечно-лоханочной системы). Протеинурия не была постоянной и мало выра-

женной, в мочевом осадке — клетки почечного эпителия, единичные зернистые, гиалиновые цилиндры (не постоянно), при обострениях — лейкоцитурия. У 48 пациенток выявлена бактериурия. В посевах мочи *Klebsiella pneumonia*, *Enterobacter serrata*, *Escherichia coli*, *Enterococcus* и др. при КОЕ 10^4 /л– 10^5 /л.

У 36 пациенток отмечены сопутствующие воспалительные процессы в нижнем отделе гениталий, в анамнезе или во время беременности — хламидиоз, микоплазмоз, трихомониаз, а также — дисбиозы (бактериальный вагиноз, кандидоз).

Наиболее характерным признаком включения канальцевого аппарата в патологический процесс была гипостенурия, которая носила постоянный характер. Концентрация креатинина и мочевины в сыворотке крови была нормальной.

Лечение канефроном Н у пациенток этой группы начинали после обследования и установления диагноза инфекции мочевыделительной системы. Продолжительность приема составляла 6–12 недель, а по показаниям — до срока родов непрерывно или с одним-двумя 2–3-х-недельными интервалами. Переносимость препарата во всех случаях была хорошей.

Через три-четыре недели от начала лечения достоверно исчезали признаки инфекции: прекращалась лейкоцитурия, бактериурия, нормализовалась микроскопическая картина мочевого осадка в целом, приближалась к норме или становилась нормальной проба Нечипоренко: исходное число лейкоцитов составляло $1,25$ – $7,5 \times 10^6$ /л, эритроцитов $0,25$ – $2,5 \times 10^6$ /л, через 3–4 недели соответственно $0,25$ – $2,5 \times 10^6$ /л и 0 – $0,25 \times 10^6$ /л. Ни у одной беременной не наблюдалось обострения хронического пиелонефрита или острого пиелонефрита в процессе беременности.

Одновременно отмечено, что длительный прием канефрона Н благоприятно влиял на клиническое течение сопутствующего вульвовагинита: повышалась степень чистоты, снижалось число лейкоцитов во влагалищных мазках.

Во второй группе пациенток преимущественным основанием для назначения канефрона Н был гестоз с достаточно ранним началом. Беременные отмечали никтурию, снижение суточного объема мочи. После 20 недель появлялись патологические прибавки массы тела, отеки, затем артериальная гипертензия (135/90 мм рт. ст. и выше). Относительная плотность мочи была в пределах 1003–1015, протеинурия разной степени, как правило, отмечалась в более поздние сроки беременности. Трактовка протеинурии у беременных женщин всегда достаточно сложна, так как и при нормальном морфофункциональ-

ном состоянии почек в сутки теряется 50–100 мг белка, возможно, несколько больше. Высокие степени протеинурии связаны с повреждением клубочков. У 5 пациенток этой группы протеинурия 500 мг и более в сутки отмечена с ранних сроков беременности. Она сочеталась в разных вариантах с появлением в мочевом осадке измененных эритроцитов, клеток почечного эпителия, с пастозностью, одутловатостью лица или появлением отеков, анемическим синдромом, что заставляло заподозрить фоновую патологию почек (гломерулонефрит, интерстициальный нефрит). У этих и у трех других пациенток с гестозом отмечено повышение концентрации креатинина в сыворотке крови в пределах 100–217 мкмоль/л, что свидетельствовало о недостаточности функции почек.

Известно, что гломерулонефрит, поликистоз почек, гипертоническая болезнь, диабет приводят к развитию ХПН. На ранних стадиях ХПН уменьшение объема действующих нефронов способствует структурной и функциональной гипертрофии сохранных элементов, что обеспечивает фактически нормальную почечную ультрафильтрацию. Однако беременность может нарушить эту хрупкую адаптацию, что проявится ухудшением функции почек и/или клинической картиной преэклампсии. Первым симптомом надвигающихся осложнений являются жалобы беременных на никтuriю. Дальнейшее снижение функциональных резервов почек или вторая стадия ХПН сопровождается ухудшением клубочковой фильтрации, ухудшением концентрационно-выделительной функции, повышением уровня креатинина и мочевины в сыворотке крови.

Уровень креатинина в сыворотке крови у здоровых беременных женщин (0,49–0,60 мкмоль/л) ниже, чем у здоровых небеременных лиц (0,70–0,94 мкмоль/л).

Повышение уровня креатинина свидетельствует о снижении функциональных резервов почек.

Уровень креатинина в сыворотке крови

Легкая ХПН	100–120 мкмоль/л,
Умеренная ХПН	120–175 мкмоль/л,
Тяжелая ХПН	более 175 мкмоль/л.

В отличие от креатинина мочевина является интегративным показателем функции двух органов — почек и печени. Ее синтез — это результат инактивирования очень токсичного для клеток аммиака, освобождающегося в процессе деградации аминокислот. Так как весь цикл образования мочевины происходит исключительно в печени, любое серьезное ее повреждение приводит к снижению биосинтеза, что необходимо учитывать при оценке показателя у беременных женщин. В представленных наблюдени-

ях уровень мочевины в сыворотке крови исходно находился в пределах нормальных значений (не более 5 ммоль/л).

Назначение канефрона Н у беременных с гестозом и заболеваниями почек, осложненными ХПН, способствовало снижению концентрации креатинина до 47–90 мкмоль/л фактически во всех случаях. Это снижение регистрировали к концу 3–4-й недели приема препарата. На концентрацию мочевины прием канефрона Н не влиял. Достаточно быстро снижалась суточная потеря белка (протеинурия соответственно 30–1630 и 30–660 мг/сут до и через 2–3 недели лечения).

Клиническая эффективность канефрона Н выражалась в постепенном, очень мягком увеличении диуреза, уменьшении отеков, устранении патологических прибавок массы тела. Улучшалось общее состояние пациенток.

Для гестоза характерны изменения в системе гемостаза: гиперагрегация тромбоцитов, гиперкоагуляция, образование микротромбов и формирование хронической формы ДВС синдрома. Одновременно снижается фибринолитическая активность. Эти изменения наряду с вазоспазмом способствуют затруднению периферического кровотока, что неблагоприятно отражается на морфологии и функции жизненно важных органов, включая почки. Изучая определенные параметры системы гемостаза и особенно степень активации тромбоцитов, можно получить представление о состоянии микроциркуляции.

У беременных с гестозом определяли агрегацию тромбоцитов, индуцированную ристомичином, коллагеном и аденозиндифосфатом (АДФ): она была немного выше нормы, свидетельствуя об активации с формированием тромбоцитарных агрегатов на уровне микроциркуляторного русла. К 3–4-й неделям приема канефрона Н агрегационная активность тромбоцитов заметно снижалась (табл. 2). Одновременно наблюдалась тенденция к снижению концентрации фибриногена, повышению фибринолитической активности, что косвенно указывало на облегчение условий микроциркуляции.

Назначение канефрона Н в целях лечения инфекций мочевыводительной системы и профилактики обострений инфекционно-воспалительного процесса, а также в целях защиты функции почек у беременных с гестозом с фоновой патологией почек, сопровождающейся ХПН, способствовало благоприятным исходам беременности и родов.

Беременность закончилась срочными родами у 116 женщин, преждевременными — у 16. Операцией кесарева сечения родоразрешены 83 пациентки, в остальных случаях произошли

Таблица 2

Динамика некоторых параметров гемостаза у беременных женщин на фоне приема канефрона Н

Параметры	Норма	До лечения		Канефрон Н, 3–4 недели лечения	
		М	Отклонения	М	Отклонения
Тромбоциты, 10^9 /л	250–400	216	65–250	257	170–290
Агрегация тромбоцитов с:					
АДФ, %	<120	159	123–211	136	111–171
ристоминном, %	<120	170	131–254	142	118–177
коллагеном, %	<120	154	111–200	131	105–176
Фибриноген, г/л	3–4	4,6	3,8–5,5	4,2	3,3–5,0
Фибринолитическая активность, %	10–13	1,4	0,9–3,1	2,8	1,0–4,3

роды через естественные родовые пути. Высокий процент оперативного родоразрешения был связан с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом, длительным бесплодием и индукцией беременности с помощью вспомогательных репродуктивных технологий у большинства пациенток, включенных в настоящее исследование.

Родилось 154 живых ребенка, один плод погиб антенатально. Масса плодов колебалась от 1900 г (роды тройней) до 4300 г. Оценка по шкале Апгар на 1 и 5-й минутах после рождения 5/6 баллов была у одного новорожденного, 6/7 баллов — у двух, 7/8 баллов — у 31 и 8/9 баллов у всех остальных детей. Отклонений в течение раннего неонатального периода, а также в течение послеродового периода у родильниц не отмечено.

Таким образом, суммарные эффекты канефрона Н (улучшение периферического преимущественно почечного кровотока с усилением клубочковой фильтрации, положительное влияние на уродинамику, антибактериальные и противовоспалительные свойства, стимуляция восстановительных процессов в почечном эпителии) в сочетании с высокой степенью безопасности для матери и плода позволяют рекомендовать его применение у беременных с хроническими и острыми инфекциями мочевыделительной системы, хроническим гломерулонефритом, тубулоинтерстициальными и другими хроническими повреждениями почек, а также у беременных с гестозом — от его начальных до среднетяжелых форм.

Эффективная профилактика и лечение достигаются при длительном (не менее 3–4 месяцев) применении канефрона Н, которое может быть безопасно продолжено вплоть до родоразрешения либо непрерывными курсами, либо по типу пульс-терапии с 2–3-х-недельными перерывами. Канефрон Н хорошо сочетается с другими лекарственными средствами (антибиотики, спазмолитики, гипотензивные препараты, системная энзимотерапия).

Литература

1. Калинина С.Н., Александров В.П., Тиктинский О.Л., Кореньков Д.Г. Канефрон в лечении больных мочекаменной болезнью после оперативных вмешательств. Материалы научных трудов VII Международного конгресса урологов. — Харьков, 1999. — С. 213–214.
2. Орджоникидзе Н.В., Емельянова А.И., Елохина Т.Б., Пустошина О.А. Применение Канефрона в профилактике обострений пиелонефрита у беременных. Материалы IV Российского форума «Мать и дитя». — М., 2002. — С. 449–450.
3. Печерина Л.В., Мозговая Е.В. Оценка эффективности применения препарата Канефрон Н с целью лечения гестозов, сочетанных с почечной патологией // Журнал акушерства и женских болезней. — 2000. — Том XLIX. — Вып. 1. — С. 42–44.
4. Пытель Ю.А., Амосов А.В. Растительный препарат Канефрон в урологической практике // Лечащий врач. — 1999. — №6. — С. 38–39.
5. Репина М.А. Ошибки в акушерской практике. — М.: Медицина. — 1988.
6. Симантовская Т.П., Соболев Н.М., Степанченко И.П. Опыт применения «Канефрона Н» в реабилитации детей с заболеваниями мочевыводящей системы. Материалы II Российского Конгресса «Современные методы диагностики и лечения в детской нефрологии и урологии». — М., 2002. — С. 129.
7. Шабалин Е.Л. Опыт применения препарата «Канефрон Н» в амбулаторной практике врача-уролога. Сибирский консилиум. — 2002. — Т. 27, № 3. — С. 69.
8. Barsom S. The treatment of renal diseases with Canephron in the urological practice. From // Z.Allg. Med. — 1979. — N 55. — 997.
9. Berger M. The importance of Canephron in the Treatment of Chronic Urinary Tract Infections // Therapiewoche. — 1977. — N 27. — P. 1739–1742.
10. Kopp H. The treatment of renal disorders with Canephron. Physikal // Medizin. Rehabil. — 1975. — Vol. 16, N 4. — P. 78–80.
11. Pessier G., Wagner W. The treatment of acute and chronic infections of the urinary tract with a phytopharmaceutical agent // Therapiewoche. — 1979. — N 29. — 2406–2410.
12. Schleicher K., Schleicher B. Clinical experiences with Canephron in gynecology, particularly during pregnancy // Therapiewoche. — 1977. — N 27. — 9411–9413.
13. Sterner W., Helsler E., Popp H.O., Fischer H. Studies on the Effectiveness of Canephron in Renal Diseases — Pharmacological Investigations and Practical Experiences. Physikal // Medizin. Rehabil. — 1973. — N 14. — 239–258.
14. Steiner W., Korn W. Teratogenicity Study on «Canephron Dragee» by Oral Application to Wistar Rats and Rabbits (unpublished), 1986.

Н.И. Волкова

Государственный медицинский университет, Кафедра внутренних болезней №1, г. Ростов-на-Дону

**ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИН В ПЕРИМЕНОПАУЗЕ.
ТЕОРИЯ И ПРАКТИКА**

В связи с успехами медицины увеличивается продолжительность жизни, что особенно отражается на длительности жизни женского населения. В России продолжительность жизни женщин выросла с 49,6 лет в 1939 году до 72,2 лет в 1999 году [6]. Снижение рождаемости и увеличение продолжительности жизни женщин приводит к тому, что доля пожилых женщин в популяции возрастает с каждым годом. Так, на сегодняшний день 10% всей популяции — это женщины менопаузального возраста, при этом ежегодно к их числу добавляется около 25 млн человек. По подсчетам экспертов Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), к 2030 году женщин старше 50 лет будет более 1 млрд. Рост продолжительности жизни привел к тому, что современная женщина проводит практически одну треть своей жизни в периодах пери- и постменопаузы [1, 3, 4]. С одной стороны, женщины составляют самую многочисленную часть населения, а с другой — наиболее уязвимую. Изменение внешности, потеря женственности и ухудшение здоровья, связанные с процессами старения, — проблема каждой стареющей женщины. Поэтому повышение продолжительности жизни будет бесплодным достижением медицины и общества, если оно не будет сопровождаться эквивалентным увеличением числа лет жизни с хорошим состоянием здоровья и с достаточными физическими, психическими и интеллектуальными возможностями (ВОЗ, 1997), иначе говоря — увеличение продолжительности жизни с хорошим ее качеством.

По данным сборника «Здоровье населения Ростовской области... в 2001–2002 годах» в Ростовской области в 2002 году женское население составило 2 млн 288 тыс. 724 человек, из них более трети (816 798 человек) — это женщины старше 40 лет [2]. Как свидетельствует официальная статистика, в 1998 г. с климактерическими жалобами к гинекологу обратилось 8241 жительница Ростовской области, а в 2001 г. — практически в два раза больше — 15389 женщин. Очевидно, что это не истинное число женщин с климактерическими расстройствами в Ростовской области. Но даже столь неточная статистика отчетливо демонстрирует выраженную тенденцию к росту числа женщин с патологическим течением климактерия. Важно помнить, что не все женщины с климактерическими симптомами (даже ярко выраженными) обращаются к врачу. До настоящего времени значительное число женщин считает, что «климакс нужно перетерпеть», другие уверены, что не существует эффективных методов лечения, третьи же не могут преодолеть барьер смущения и кризис переходного периода переживают в одиночестве, что приводит к усугублению психоэмоциональных расстройств и, как следствие, к конфликтам в семье и на работе.

Безусловно, климактерический период — это физиологический период в жизни женщины, однако возможно и патологическое его течение, тогда это называется климактерическим синдромом (КС). При этом КС достаточно часто встречается среди современных женщин. Так, по данным В.П. Сметник различные проявления КС выявляются у 80% пациенток в климактерии [5], т. е. эти женщины нуждаются в квалифицированной врачебной помощи. Однако, на наш взгляд, проблемы климактерия не исчерпываются

только собственно КС. Общеизвестно, что с началом угасания функции яичников в организме женщины происходят изменения во всех видах обменов и, как следствие, во всех тканях и органах. При этом повреждения развиваются лавинообразно. Так, начиная с 50–55 лет, артериальная гипертензия (АГ) у женщин встречается на 20% чаще, сахарный диабет 2 типа (СД 2 типа) на 35–40% чаще, ожирение — в 1,5 раза чаще, инфаркт миокарда развивается в 2 раза, а инсульт — в 3 раза чаще, чем у мужчин того же возраста. В реальной современной практике все вышеперечисленные заболевания диагностируются поздно, на стадиях необратимых органических изменений или уже при развитии осложнений. При этом известны достаточно эффективные способы профилактики обсуждаемых заболеваний.

Исходя из вышеизложенного, актуальным на сегодняшний день является разработка алгоритма диагностики начальных функциональных изменений в организме женщин климактерического возраста. Помимо этого необходима разработка стандарта оказания помощи женщинам на ранних этапах развития климактерия, цель которого состоит в предупреждении заболеваний, а не лечение развившихся осложнений.

Учитывая изложенные предпосылки, нами было проведено исследование, целью которого было изучение современных аспектов здоровья женщин перименопаузального возраста, проживающих в г. Ростове и Ростовской области. Исследование состояло из нескольких фрагментов с различными задачами.

Первой задачей исследования было выявить частоту обращаемости женщин г. Ростова и Ростовской области с климактерическими жалобами к врачу.

Вторая задача состояла в выявлении наиболее часто встречающихся жалоб женщин перименопаузального возраста, с которыми они обращаются к врачу, и определить специальности докторов, которых женщины наиболее часто посещают с подобными жалобами.

Третьей задачей было выявить распространенность АГ, нарушения углеводного обмена и ожирения у женщин в климактерии.

И четвертая задача исследования была посвящена изучению объема и качества реальной помощи женскому населению в современных условиях.

Материал и методы

Для решения первой и второй задач исследования на двух крупных предприятиях г. Ростова и одном предприятии г. Таганрога было опрошено 300 женщин в возрасте от 46 до 55 лет.

Оценка климактерических проявлений проводилась с помощью шкалы модифицированного менопаузального индекса (ММИ), включающей 24 симптома, субъективно отражающих общее состояние женщины (Е.В. Уварова, 1983) [1]. С помощью балльной шкалы оценивали степень тяжести климактерического синдрома и составляющих его симптомокомплексов: нейровегетативного, обменно-эндокринного, психоэмоционального. При сумме баллов 12–34 степень выраженности синдрома трактовалась как слабая, 35–58 — умеренная, при сумме баллов >58 — тяжелая.

Также всем опрошенным женщинам предлагалось ответить на следующие вопросы: обращалась ли женщина к врачу, с какими жалобами и к врачу какой специальности.

В целях выявления распространенности отдельных компонентов менопаузального метаболического синдрома, а именно АГ, нарушения углеводного обмена и ожирения, на кафедре терапии внутренних болезней №1 Ростовского государственного медицинского университета было обследовано 480 женщин, находящихся в перименопаузе. Средний возраст участниц исследования $48,82 \pm 1,17$ лет. В процессе обследования проводились антропометрические исследования: индекс массы тела (ИМТ), окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ), коэффициент окружности талии/окружность бедер (ОТ/ОБ). Интерпретация результатов осуществлялась следующим образом: нормальная масса тела определялась при значениях ИМТ 18,5–24,5 кг/м², избыточная масса тела — при ИМТ от 25,0 до 29,9 кг/м², ожирение I степени — при ИМТ 30,0–34,9 кг/м², ожирение II степени — при ИМТ 35,0–39,9 кг/м², ожирение III степени — при ИМТ >40,0 кг/м² (ВОЗ, 1997). При величине окружности талии ≥ 80 см и/или ОТ/ОБ >0,85 косвенно устанавливали висцеральное ожирение (ВОЗ, 1997).

Артериальное давление (АД) измерялось аускультативным сфигмоманометрическим методом по Короткову. Согласно рекомендациям ВОЗ — МОГ (1999) АД определялось сидя, при спокойном состоянии пациентов, после трехкратного измерения (с интервалом 3–5 минут) и учитывалась средняя величина. Диагноз АГ устанавливали при уровне систолического АД 140 мм рт. ст. или более и (или) уровне диастолического АД, равного 90 мм рт. ст. или более (ВОЗ, 1999), при необходимости проводили суточное мониторирование АД (СМАД).

В целях оценки углеводного обмена определяли уровень гликемии натощак, при нормальных значениях глюкозы в крови, проводили стандартный глюкозотолерантный тест. Углеводный

обмен считался нормальным, если уровень содержания глюкозы в плазме венозной крови натощак составлял менее 6,1 ммоль/л, а через 2 ч после нагрузки 75 г глюкозы — менее 7,8 ммоль/л. При уровне глюкозы натощак менее 6,1 ммоль/л, но через 2 ч в пределах от 7,8 до 11,1 ммоль/л, состояние классифицировали как нарушение толерантности к глюкозе. В случае превышения уровня глюкозы в плазме крови выше 6,1 ммоль/л натощак и/или выше 11,1 ммоль/л через 2 ч ставится диагноз сахарный диабет (European Diabetes Policy Group, 1998; ВОЗ, 1999).

Для оценки качества оказания медицинской помощи женщинам переходного возраста в 5 женских консультациях г. Ростова проанализированы 230 амбулаторных карт женщин старше 45 лет, обратившихся с жалобами климактерического характера. Обращали внимание на следующие параметры: жалобы пациенток, с которыми она обратилась в женскую консультацию, характер менопаузы, объем выполненного оперативного вмешательства в случае хирургической менопаузы, характер назначенного обследования, направления к смежным специалистам, а также долгосрочные рекомендации, данные врачом в женской консультации. Также на базе одной из городских больниц г. Ростова были проанализированы 279 историй болезни женщин с хирургической менопаузой. Учитывали показания к операции, объем оперативного вмешательства, проведенные дополнительные исследования, долгосрочные рекомендации при выписке из стационара.

Результаты исследования

Из 300 опрошенных женщин переходного периода на 3-х крупных предприятиях г.г. Ростова и Таганрога у всех выявлен климактерический синдром различной степени выраженности. У большинства женщин (58%) отмечена легкая степень климактерического синдрома по шкале ММИ, средняя степень установлена у 40%, тяжелая степень — у 2% женщин. Наиболее часто встречались следующие симптомы: жалобы на приливы отмечены у 47%, раздражительность у 97%, депрессии у 59%, лабильное настроение у 38%, головные боли у 92%, нарушение памяти у 48%, угнетение либидо у 35%, отсутствие либидо у 36%, мысли о смерти у 3% женщин.

Проведенный опрос женщин на 3-х предприятиях показал, что половина из опрошенных женщин в перименопаузальном периоде неоднократно обращались к врачам различных специальностей. Наибольшая обращаемость была к врачу гинекологу — 29% женщин посетили ги-

неколога с климактерическими жалобами. К терапевту с жалобами на резкие подъемы АД и сердцебиение в покое, обратилось 12% женщин, к эндокринологу по поводу нарушений углеводного обмена и патологии щитовидной железы 6%, к хирургу с переломами различной локализации 3% женщин. При этом 50% опрошенных женщин к врачу не обращались, но имели жалобы на зуд и неприятные ощущения в области половых органов, повышенное АД и симпатоадреналовые кризы. На наш взгляд, анализ симптомов, с которыми женщины не обращались к врачу, имеет большое значение. Так большое количество женщин, имевших урогенитальные расстройства, которые значительно ухудшают качество жизни, не обращались к врачу из-за смущения. Соответственно, врачам следует активно выявлять эти симптомы, что можно легко сделать с помощью анкетирования. Достаточно много женщин, имевших АГ, также не обращались к врачам, что свидетельствует об отсутствии просветительской работы в обществе о нормальном уровне АД, возможных осложнениях АГ, современных достижениях в терапии АГ и т. п.

Третьим фрагментом нашей работы было исследование распространенности АГ, нарушения углеводного обмена и ожирения у женщин в климактерии. Как уже отмечалось, для решения поставленной задачи было обследовано 480 женщин в перименопаузе. Проведенное антропометрическое обследование выявило наличие избыточной массы тела или ожирения у большинства женщин (80,2%). Оценка массы тела с помощью ИМТ показала, что только у 19,8% женщин ИМТ оказался менее 25 кг/м². Избыточная масса тела установлена у 36,1%, ожирение I или II степени у 63,9%. При этом подавляющее большинство пациентов (69,3%) отмечали увеличение веса в течение последних 6–12 месяцев. Как и следовало ожидать, ожирение носило андроида характер, что было подтверждено величиной ОТ 104,7±13,8 см и коэффициентом ОТ/ОБ 1,2±0,2.

Как известно, абдоминальное ожирение ассоциируется с инсулиновой резистентностью (ИР) и метаболическим синдромом, в состав которого входит АГ и нарушение углеводного обмена. Клиническая значимость нарушений и заболеваний, объединенных рамками метаболического синдрома, заключается в том, что их сочетание в значительной степени ускоряет развитие и прогрессирование атеросклеротических сосудистых заболеваний, которые занимают первое место среди причин смертности населения, в том числе и женского, в большинстве развитых странах мира, в том числе и в России [7,8]. Метаболические нарушения, возникающие в

климактерическом периоде у женщин на фоне дефицита половых гормонов, в последние годы принято называть менопаузальным метаболическим синдромом (ММС). Основные его проявления — прибавка массы тела после менопаузы с формированием абдоминального ожирения, ИР и гиперинсулинемия. Кроме того, при ММС часто отмечаются дислипидемия, повышенное содержание факторов тромбообразования в крови и нарушение функции эндотелия, АГ и различные нарушения углеводного обмена (Spencer C.P., Godsland I.F., Stevenson C., 1997).

По результатам нашего исследования, распространенность АГ среди женщин переходного периода составила 62%. Соответственно, нормальный уровень АД был зарегистрирован только у 38% женщин. Особую настороженность вызывает тот факт, что среди обследованных женщин лишь 11% пациенток знали о наличии у них АГ, а у 51% женщин АГ была диагностирована впервые!

Таким образом, 245 женщин не знали о наличии у них АГ. При этом известно, что все женщины с АГ в пре- и постменопаузе относятся к группе высокого сердечно-сосудистого риска (ВОЗ, 1999), т. е. им необходимо начинать медикаментозное лечение немедленно. Следует подчеркнуть, что у женщин с АГ чаще встречается гипертрофия левого желудочка (53% по сравнению с мужчинами того же возраста) (НОТ, 1999). Также у женщин с АГ более высокая вариабельность АД. Все эти факторы и плюс поздняя диагностика АГ приводят к тому, что риск развития острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) у женщин в 3 раза выше, чем у мужчин и основной причиной гибели женщин являются сердечно-сосудистые заболевания (ВОЗ, 1997).

При изучении состояния углеводного обмена были получены схожие результаты. У 59% пациентов выявлено нарушение углеводного обмена. Сахарным диабетом 2 типа более 4-х лет страдали 13,6% женщин. У 11% женщин СД 2 типа выявлен впервые, а нарушение толерантности к глюкозе впервые выявлено у 16,4% пациентов.

Таким образом, 132 (27,4%) женщины не знали о наличии у них нарушения углеводного обмена. Известно, что главная проблема СД 2 типа — это поздняя его диагностика. К сожалению, чаще всего диагноз СД 2 типа выставляется при обращении пациентов в связи с развитием осложнений, что приводит к большим финансовым потерям и снижению качества жизни пациенток.

Четвертый фрагмент исследования посвящен изучению качества помощи женщинам переходного периода в современных условиях.

Оценить, как оказывается помощь женщинам с климактерическими расстройствами, достаточно сложно. И сложность заключается в том, что разнообразие климактерических жалоб может сподвигнуть женщину обратиться к врачу любой специальности. Для оценки качества медицинской помощи женскому населению проведен анализ историй болезни 230 женщин менопаузального возраста, обратившихся с климактерическими жалобами в женские консультации г. Ростова. Жалобы пациенток, объем выполненного оперативного вмешательства, характер назначенного обследования, направления к смежным специалистам, а также долгосрочные рекомендации представлены в табл. 1.

В результате анализа историй болезни было выяснено, что 23% женщин, обратившихся в женскую консультацию с климактерическими жалобами, были направлены к врачам другим специальностям. Не будем подробно останавливаться на характере назначенного лечения, лишь приведем анализ количества назначаемых препаратов этому контингенту женщин (табл. № 2).

Таким образом, женщина с характерными для климактерия жалобами, посетив только двух «узких» специалистов, должна получать от 8 до 12

Таблица 1

Результаты анализа обращаемости женщин с климактерическим синдромом в женскую консультацию

Жалобы	%
Нарушение менструального цикла	20
Приливы жара, потливость	44
Снижение работоспособности	23
Нарушение настроения	23
Урогенитальные расстройства	20
Характер менопаузы	
Естественная	49
Хирургическая	51
Объем оперативного вмешательства	
Пангистерэктомия	27
Гистерэктомия	9
Гистерэктомия + овариэктомия	14
Овариэктомия	1
Дополнительные исследования	
Онкоцитология	34
УЗИ малого таза	23
Общий анализ крови, общий анализ мочи	29
Глюкоза крови	5
Липидограмма	1
Консультация маммолога	2
Маммография	1
Консультации специалистов	
Терапевт	12
Невропатолог	13
Психолог	1
Эндокринолог	3
Гастроэнтеролог	6

Таблица 2

Количество назначаемых препаратов женщинам с климактерическими расстройствами

Специальность врача	Количество препаратов
Терапевт	4–5
Невропатолог	3–4
Эндокринолог	2–3
Гастроэнтеролог	3–4
Уролог	3–4

препаратов ежедневно! Нам встретились и более объемные назначения, включившие в себя 18 (!) лекарственных средств. Это, на наш взгляд, является яркой демонстрацией отсутствия системного подхода к ведению женщины с климактерическими проблемами, когда каждый из врачей-консультантов видит только свое заболевание без учета первопричины их развития, и при этом нет специалиста, который мог бы проанализировать и синтезировать различные рекомендации.

Помимо этого, обращает на себя внимание несоответствие между частотой назначения обязательного обследования перед ЗГТ и собственно рекомендаций по приему ЗГТ. Так, маммография рекомендована 1%, УЗИ органов малого таза 23% женщин, при этом назначена ЗГТ 34% женщин!

Более того, обследований, направленных на раннее выявление метаболических нарушений, практически не назначается, что вызывает особую тревогу, поскольку в нашем исследовании более половины женщин имели значимые нарушения как углеводного, так и жирового обменов.

Как известно, наиболее часто патологическое течение климакса отмечается у женщин после оперативных вмешательств на органах малого таза (пангистерэктомия, овариоэктомия и т. п.), в связи с чем нами был проведен анализ 279 историй болезней женщин, которым была произведена операция удаления матки и/или придатков в отделении гинекологии городской больницы № 8 г. Ростова. При анализе обращали внимание на показания к операции, объем операции, проведенные дополнительные исследования и долгосрочные рекомендации при выписке больной (табл. 3).

Как следует из табл. 3, ни в одном случае не было рекомендовано исследование углеводного и жирового обменов, а также контроля АД. Более того, ни одной женщине (вне зависимости от возраста) после гистер- и овариоэктомии не была назначена заместительная гормональная терапия...

Такие рекомендации, как «общеукрепляющая терапия» и «лечебно-охранительный режим» мы оставляем без комментария.

Таким образом, медицинская помощь (как диагностическая, так и лечебная) женщинам с климактерическим синдромом как в естественном менопаузальном периоде, так и в хирургической менопаузе, оставляет желать лучшего. Как показало проведенное нами исследование, и на этапе стационара, при выписке больных после оперативных вмешательств, и в женской консультации, при обращении пациенток с климактерическими жалобами не назначается должного обследования, направленного на выявление начальных метаболических нарушений. С одной стороны, эти обследования необходимы женщинам менопаузального возраста, так как они являются наиболее уязвимой категорией пациентов по развитию тяжелых сердечно-сосудистых осложнений и сахарного диабета. С другой стороны, доказано, что рано начатое лечение, еще на этапе функциональных изменений, может привести к реальной профилактике развития всех этих грозных заболеваний. Наконец, немаловажным является вопрос материальных затрат на эту категорию пациентов. Если профилактика и лечение начаты рано, то это будет экономически значительно более выгодно, чем лечение уже развившихся осложнений.

Несмотря на то, что на сегодняшний день накоплено большое количество данных, доказывающих необходимость пристального внимания к «женщинам после 40 лет», реально они остаются без должного внимания со стороны практической медицины. Это, в первую очередь, обусловлено отсутствием специализированной комплексной помощи, поскольку решение про-

Таблица 3

Результаты анализа историй болезни женщин после удаления матки и/или придатков в ГБ №8

Показания к операции	%
Симптомная миома матки	54
Аденомиоз	10
Кисты и кистомы яичников	34
Выпадение матки	2
Объем оперативного вмешательства	
Пангистерэктомия	18
Гистерэктомия	46
Овариоэктомия	36
Долгосрочные рекомендации (100%)	
Общеукрепляющая терапия	35
Витаминотерапия	7
Комбинированные оральные контрацептивы	5
Режим труда и отдыха	11
Лечебно-охранительный режим	5
Препараты кальция	0,5

блем женщин климактерического возраста требует участия специалистов разных профилей. Одним из возможных вариантов выхода из создавшейся ситуации является создание специализированных центров, призванных комплексно решать проблемы этой категории женщин.

Литература

1. *Вихляева Е.М.* Климактерический синдром: Руководство по эндокринной гинекологии / Под ред. Е.М. Вихляевой. — М.: МИА, 2000. — С. 603–650.
2. Здоровье населения Ростовской области и деятельность учреждений здравоохранения в 2001–2002 годах. (Статистические материалы). — Ростов-на-Дону, 2003. — 143 с.
3. *Кулаков В.И.* Менопаузальный синдром (клиника, диагностика профилактика и ЗГТ). — М.: Медицина, 1996. — 64 с.
4. *Савельева Г.М., Бреусенко В.Г., Капнушева Л.М.* Постменопауза. Физиология и патология // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. — 1997. — № 2. — С. 45–50.
5. *Сметник В.П., Кулаков В.И.* Руководство по климактерию. МИА. — М.: 2001. — 688 с.
6. *Тишук Е.А.* Очерки здоровья населения Российской Федерации (современное состояние и тенденции развития) // Качество медицинской помощи. Медицинская редакция «Главный врач». — 2001. — №3. — С. 71.
7. *Никитин Ю.П., Казека Г.Р., Бабин В.П., Малютина С.К.* Распространенность ишемической болезни сердца у лиц с гиперинсулинемией (популяционное исследование) // Кардиология, 2001. — № 1. — С. 12–15.
8. WHO MONIKA Project. Geographical variation in the major risk factor of coronary heart disease in men and women aged 35–64 years. World Health Stat Q 1998;41:115–140.
9. *Spencer C.P., Godsland I.F., Stevenson C.* Is there a menopause metabolic syndrome? // Gynecol Endocrinol. — 1997; 11:341–355.



И.Ю. Коган¹, А.А. Полянин¹,
М.О. Мясникова²,
М.А. Тарасова¹, И.А. Солнцева²

¹ Научно-исследовательский институт
акушерства и гинекологии
им. Д.О. Отта РАМН, Санкт-Петербург;

² Санкт-Петербургский
государственный медицинский
университет им. акад. И.П. Павлова

МАСТОПАТИЯ (ФИБРОЗНО-КИСТОЗНАЯ БОЛЕЗНЬ): ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ

■ В статье изложены современные подходы к диагностике мастопатии; представлены сведения, описывающие степень морфологических изменений тканей молочной железы при различных видах мастопатии; определены показания, преимущества и недостатки рентгенологического и ультразвукового исследований при этой патологии.

Последние годы характеризуются возрастанием частоты заболеваний молочных желез. Различная патология этого органа встречается в среднем у 25% женщин до 30 лет и у 60% — после 40-летнего возраста. При этом наиболее часто в репродуктивном возрасте наблюдается мастопатия.

Несмотря на достаточно широкое распространение этой патологии в популяции, длительную историю изучения проблемы (мастопатия официально описана в литературе в первой половине XIX века), до настоящего времени отсутствует общепринятая терминология, единый принцип систематики данной патологии, а также имеются классификационные несоответствия. Эти факторы ставят под сомнение точность статистических сведений о распространенности мастопатии.

Данные литературы, посвященные мастопатии, чрезвычайно противоречивы и не позволяют сформировать четкого диагностического подхода при выявлении этой патологии. Вместе с тем своевременная диагностика и терапия этого заболевания важна в силу двух основных обстоятельств. Во-первых, многие ее формы имеют выраженную клиническую симптоматику, что снижает качество жизни женщины. Во-вторых, некоторые варианты мастопатии являются факторами риска для развития рака молочной железы. Так, например, при пролиферативной форме фиброаденоматоза риск развития рака молочной железы возрастает в 1,6 раза, причем в пременопаузальном возрасте — в 5,9 раз [14].

Чаще всего термином «мастопатия» называют диффузную форму так называемых дисгормональных дисплазий молочной железы, которые проявляются нарушением нормального соотношения между железистой и соединительной тканями органа. Согласно определению, принятому ВОЗ (1984), мастопатия — фиброзно-кистозная болезнь, характеризующаяся широким спектром пролиферативных и регрессивных изменений тканей молочной железы с ненормальным соотношением эпителиального и соединительнотканного компонентов.

К мастопатии относят следующие формы диффузных заболеваний молочных желез:

- мазоплазию;
- фиброаденоматоз;
- фиброзирующий (склерозирующий) аденоз;
- эктазию крупных протоков;
- цистаденопапиллому.

В репродуктивном возрасте чаще встречается мазоплазия и диффузный фиброаденоматоз. Для этой же возрастной группы характерны такие пролиферативные процессы, как интрадуктальные папилломы. В позднем репродуктивном и перименопаузальном возрасте чаще встречаются фиброзирующий аденоз, цистаденопапилломы, а также локализованные формы фиброаденоматоза и крупные кисты молочной железы. В постменопаузальном периоде частота различных форм мастопатии сокращается, в том числе ее пролиферативных форм [6].

Клинико-морфологические формы мастопатии определяются гистологическим строением молочной железы. Известно, что структурно-функциональной единицей молочной железы является долька. Она состоит из терминального млечного протока, образующего многочисленные ответвления (ацинусы) и рыхлой (внутридольковой) соединительной ткани. Каждый ацинус состоит из множества альвеол, представляющих собой концевые трубчатые железистые отделы, выстланные одним слоем кубических эпителиоцитов. У основания эпителиоцитов располагаются миоэпителиальные клетки. Внешний контур альвеол и протоков образован сформированной базальной мембраной.

При мазоплазии (аденозе, мастодинии, мастоплазии, простом фиброаденоматозе) наблюдается увеличение количества правильно сформированных долек молочной железы. Иногда эта картина сочетается с микрокистами и очагами фиброза. Изменения при мазоплазии сходны с таковыми при физиологической гиперплазии, наблюдаемой в пубертатном возрасте и при беременности.

При фиброаденоматозе происходят изменения во всех тканях молочной железы: в эпителии, выстилающем млечные протоки, миоэпителиальных клетках, а также в междольковой и внутридольковой соединительной ткани. При этом характерно избыточное развитие последней. В зависимости от гистологического строения фиброаденоматоз может иметь дольковую, протоковую, фиброзную и кистозную формы. Это подразделение является условным, поскольку все перечисленные формы могут быть как последовательными стадиями единого патологического процесса, так и развиваться первично. В большинстве случаев наблюдается морфологическая картина, сочетающая различные варианты строения. Обычно заболевание является мультифокальным, однако патологические изменения могут быть распространены только на ограниченном участке одной молочной железы, что свидетельствует о наличии локализованной формы фиброаденоматоза.

При дольковой форме при сохранности долек молочной железы определяется усиленное развитие только междольковой соединительной ткани.

При протоковой форме происходит склерозирование внутридольковой соединительной ткани, «удушение» долек, что проявляется уменьшением их размеров и количества; остаются только расширенные внутридольковые протоки.

При фиброзном фиброаденоматозе наблюдаются только остатки протоков.

Кистозная форма характеризуется формированием кист, в том числе более 1 см в диаметре (макрокист). Их возникновение обусловлено обструкцией млечных протоков фиброзной тканью и скоплением секрета в альвеолах [2].

В настоящее время в качестве основного критерия при классификации диффузного фиброаденоматоза рассматривается наличие или отсутствие пролиферации клеток. Поэтому различают два основных варианта фиброаденоматоза: неproлиферативный и пролиферативный. По преобладанию пролиферирующих клеток выделяют эпителиальный, миоэпителиальный и фиброэпителиальный типы пролиферации.

Проллиферативные изменения захватывают, как правило, различные отделы терминальной протоково-дольковой единицы. При дольковой гиперплазии пролиферация эпителия начинается в терминальных, внутридольковых протоках. При этом может увеличиваться количество мелких протоков (или альвеол), составляющих дольку (иногда этот процесс называют аденозом). В этом случае в пределах дольки обнаруживаются многочисленные плотно лежащие альвеолярные пузырьки, образованные двухслойным эпителием. Кроме этого также возможна пролиферация эпителия с заполнением просвета альвеол клеточными элементами.

При протоковой гиперплазии пролиферация эпителия начинается в прилежащей к дольке части экстрадолькового протока с формированием солидных, сосочковых или железистоподобных пролифератов. Сосочковые структуры могут иметь фиброваскулярную ножку, типичную для внутрипротоковых папиллом, часть сосочков образована только эпителием.

Преобладание в пролифератах миоэпителиальных элементов приводит к формированию очагов склерозирующего (фиброзирующего) аденоза [1,9].

При наличии признаков клеточной атипичности дольковые или протоковые гиперпластические образования называют атипичной эпителиальной гиперплазией и расценивают как предрак молочной железы.

В настоящее время считается, что риск малигнизации зависит от степени пролиферации

эпителия. По данным Л.Ю. Дымарского при не-пролиферативных формах фиброаденоматоза и мазоплазии вероятность малигнизации невелика (0,5–0,8%), при протоковой гиперплазии она достигает 22,3%. Автор полагает, что внутрипротоковые гиперпластические процессы, в том числе цистаденопапилломы, интрадуктальные папилломы, выраженная протоковая пролиферация могут быть отнесены к предраку [5]. Согласно результатам исследований Э.Л. Нейштадт, риск развития рака молочной железы при дольковой пролиферации увеличивается в 3–6 раз, при внутрипротоковых гиперплазиях — в 2–4 раза [4]. При этом частота последующего появления рака при непролиферативных формах мастопатий, в том числе при фиброзной форме фиброаденоматоза, не отличается от популяционной.

Клиническая картина при различных гистологических вариантах фиброзно-кистозной болезни является неспецифической, — не существует полного соответствия между клиническими проявлениями мастопатии и особенностями гистологической структуры. Проплиферативные формы фиброаденоматоза могут не сопровождаться специфической клинической симптоматикой, а также могут быть мало- или бессимптомными. Наиболее информативным диагностическим подходом в дифференциальной диагностике пролиферативных форм является морфологическое исследование.

Клиническая манифестация фиброзно-кистозной болезни чаще всего приходится на четвертый десяток жизни женщины. При этом, согласно данным Vorherr, жалобы предъявляет только около 30% пациентов, имеющих это заболевание [17].

Основными симптомами являются:

- боль (или чувствительность при пальпации молочной железы);
- выделения из сосков;
- изменения консистенции ткани молочных желез.

Болевой синдром наблюдается у большинства больных. Он определяется раздражением чувствительных нервов вследствие отека, фиброза соединительной ткани, а также давлением кист и расширенных протоков. При пальпации определяется уплотнение всей молочной железы или ее участка, часто с наличием выраженной «зернистости» ткани. Границы уплотнения плавно переходят в окружающие ткани. Иногда можно определить уплотненные тяжистые участки (при фиброзной форме) или эластические образования с четкими контурами (при кистозной форме). Клинические проявления усиливаются перед месячными.

Выраженный болевой синдром имеет место при мазоплазии. При этом интенсивность боли может увеличиваться накануне и во время менструации. Возможна иррадиация боли в лопатку, руку. Боли могут быть как одно-, так и двухсторонними. Чаще всего они локализуются в верхне-наружном квадранте молочной железы. Характерно также уплотнение ее консистенции, которое может быть в большей степени выражено в каком-либо участке. При этом границы уплотнения, как правило, нечеткие. У части женщин болезненные явления возникают только при пальпации молочной железы. Иногда боль бывает весьма интенсивной, что, вероятно, ранее послужило поводом называть это состояние также «истерической опухолью» или «болезненной грудью».

Выделяют несколько этапов клинического течения фиброзно-кистозной болезни. Первый наблюдается у женщин 20–30 лет; характеризуется болью в молочных железах и/или их повышенной чувствительностью, которые возникают за 1 неделю до наступления месячных. Чаще поражены верхне-наружные квадранты, где отмечается уплотнение ткани. Второй этап (женщины 30–40 лет) характеризуется усилением и увеличением продолжительности болевого синдрома (до 2–3 недель). В некоторых случаях боль начинает носить ациклический, постоянный характер; определяется зернистость или «узелковость» ткани (плотные и чувствительные области диаметром от нескольких миллиметров до 1 см) и фибро-кистозные зоны диаметром 2–3 см. На третьем этапе (после 40 лет) боль может длиться как 2–3 недели, так и носить постоянный характер. При этом в молочных железах резко выражен фиброз, обнаруживаются единичные или множественные кисты достаточно крупных размеров [17].

В настоящее время в комплекс основных методов исследования молочных желез, в том числе и для диагностики фиброзно-кистозной болезни, входит:

- оценка жалоб;
- анализ анамнеза пациентки;
- физикальное обследование, включающее в себя осмотр и пальпацию молочных желез;
- основные методы лучевой диагностики (маммографию, эхографию);
- пункционную биопсию с последующим гистологическим исследованием [7, 10].

Рентгеновская маммография является наиболее распространенным и высокоинформативным методом исследования молочных желез. Она используется при массовых (скрининговых) обследованиях, направленных на раннее выяв-

ление рака молочных желез. Показанием для ее применения может явиться также наличие изменений в молочных железах, выявленных при физикальном обследовании (осмотре, пальпации).

Точность рентгеновской маммографии наиболее высока при исследовании молочных желез с большим количеством жировой клетчатки и снижается при рентгенологически «плотной» железе, т. е. при большом количестве железистой ткани. Поэтому у молодых женщин чувствительность маммографии более низка по сравнению с таковой в старшем возрасте. Кроме этого, метод маммографии связан с лучевой нагрузкой, что становится актуальным при многократных исследованиях, а также при обследовании молодых женщин, у которых ткань молочной железы обладает более высокой чувствительностью к радиационному воздействию. Вследствие этого его применение противопоказано во время беременности и лактации и ограничено при исследовании молочных желез у женщин до 35-летнего возраста [11].

Проведение маммографии целесообразно выполнять в первую фазу менструального цикла (9–10 день менструального цикла).

Основными достоинствами маммографии являются возможность получения полипозиционного изображения органа, визуализация непальпируемых образований с различными проявлениями (в виде узла, скопления микрокальцинатов, локальной тяжистой перестройки структуры). По чувствительности в выявлении микрокальцинатов, которые являются характерным рентгенологическим признаком рака молочной железы, маммография превосходит все остальные методы диагностики.

Основными рентгенологическими признаками мастопатии являются:

- увеличение тени железистого треугольника молочной железы с наличием множественных очагов уплотнения (при преобладании железистого компонента);
- интенсивное диффузное уплотнение ткани молочных желез, на фоне которого могут проследиваться фиброзные тяжи (при преобладании фиброзного компонента);
- присутствие округлых однородных образований с четкими ровными контурами (при наличии кист).

В диагностике заболеваний молочных желез широко применяется также ультразвуковое исследование. При этом эхография предоставляет значительную дополнительную информацию в оценке рентгенологически «плотной» железистой ткани. Поэтому исследование наиболее ин-

формативно при обследовании женщин молодого возраста.

Ультразвуковое исследование молочных желез может выполняться в следующих случаях:

- у женщин младше 35 лет, не имеющих жалоб, желающих пройти обследование с профилактической целью;
- при наличии жалоб и данных физикального обследования, свидетельствующих о заболевании молочных желез;
- для дифференциальной диагностики кистозных и солидных образований;
- при обследовании молочных желез при беременности и лактации, у детей, подростков;
- при травматическом повреждении органа;
- оценке (в том числе динамической) воспалительных процессов;
- при контролируемой пункции образований;
- при неоднозначных рентгенологических данных;
- в онкологической практике в целях контроля эффективности лучевой, химиотерапии, а также в послеоперационном периоде для исключения местных рецидивов заболевания;
- для оценки состояния силиконовых протезов молочных желез;
- при обследовании молочных желез у мужчин.

Ультразвуковое сканирование позволяет получить изображение всех структур органа: кожи; соска; подкожной зоны, включающей в себя премаммарную клетчатку и передний листок расщепленной фасции; связок Купера; паренхимы молочной железы (фиброгlandулярной

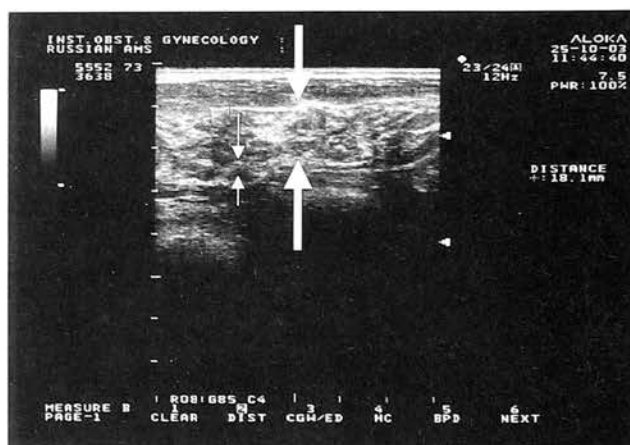


Рис. 1. Эхограмма молочной железы пациентки 41 года, имеющей жалобы на боли в области молочных желез за 7 дней до наступления месячных. 8-й день менструального цикла. Увеличение толщины фиброгlandулярной зоны до 18 мм (крупные стрелки). Средняя эхогенность железистой ткани. Расширение млечных протоков до 2,2 мм (маленькие стрелки)

зоны); млечных протоков; ретромаммарной области и лимфоузлов. УЗИ не требует специальной подготовки пациентки, не имеет противопоказаний. Недостатком ультразвуковой диагностики является невозможность выявления микрокальцинатов [3, 11].

Для правильной оценки структуры молочной железы, а также степени выраженности дисгормональных диффузных процессов проводить исследование целесообразно в первую фазу менструального цикла. В целях объективной диагностики диффузной мастопатии рекомендуется измерять толщину паренхимы (фиброгландулярной ткани), что позволяет количественно дифференцировать возрастную норму и проявления диффузной мастопатии, степень выраженности диффузных процессов и изменения структуры молочных желез при динамическом наблюдении [8, 12].

В норме с возрастом происходит уменьшение толщины слоя железистой ткани и повышение ее эхогенности, что связано с возрастной перестройкой (инволюцией) молочной железы. Так, если в период полового созревания молочные железы плотные, поскольку в них практически отсутствует жировая ткань и железисто-соединительнотканый компонент занимает практически всю железу, то с возрастом начинается замещение железистой ткани жировой или, что наблюдается реже, — железистая ткань замещается фиброзной.

Определено, что у женщин до 35 лет толщина слоя железистой ткани составляет $11,4 \pm 2,0$ мм; в 35–44 года — $10,5 \pm 2,5$ мм, 45–54 года — $7,8 \pm 1,9$ мм; старше 54 лет — $6,2 \pm 2,0$ мм [8].

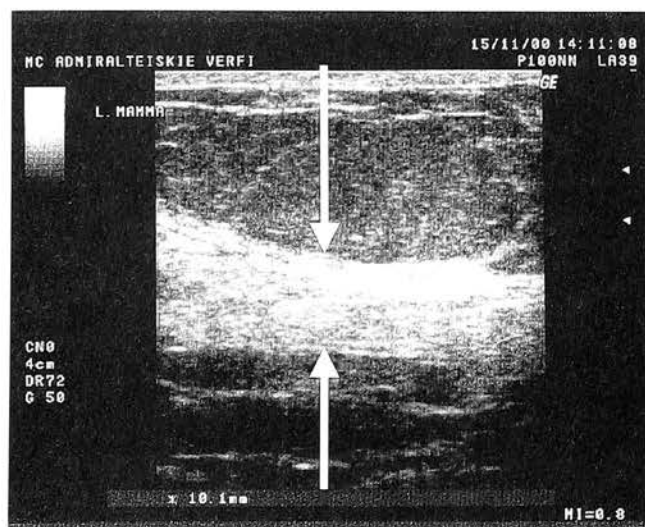


Рис. 2. Эхограмма молочной железы при наличии фиброзного варианта мастопатии. Эхогенность железистой ткани усилена (границы железистой ткани отмечены стрелками)

Основными эхографическими признаками диффузной мастопатии являются:

- увеличение толщины паренхимы (фиброгландулярной ткани) относительно возрастных норм;
- дуктоэктазия;
- несоответствие эхогенности железистой ткани возрасту пациентки;
- наличие кист и групп кист в структуре молочной железы.

Увеличение толщины паренхимы, средняя эхогенность железистой ткани, отсутствие или слабая выраженность явлений жировой инволюции, расширение протоков характерны для железистого варианта мастопатии (рис. 1); значительное повышение эхогенности железистой ткани с увеличением толщины паренхимы — для фиброзного (рис. 2); наличие множественных кист различного диаметра — для кистозного (рис. 3). Сочетание различных симптомов мастопатии характерно для ее смешанного варианта.

Выраженность клинической картины при железистом, фиброзном и смешанном вариантах мастопатии зависит от степени увеличения толщины железистой ткани молочной железы, а при кистозном варианте — от размеров и количества кист в структуре молочной железы.

При прогрессировании заболевания в процессе динамического наблюдения видно увеличение толщины железистой ткани, снижение ее эхогенности, увеличение размеров и количества кист, появление или увеличение степени дуктоэктазии.

Достаточно непростой является диагностика так называемых локализованных форм фиброаденоматоза, для которых характерно наличие участков в молочной железе различных размеров более плотной консистенции по сравнению с таковой окружающих зон. Поверхность таких участков обычно бугристая, пальпация болезненная. Отмечается отсутствие динамики клинической картины в течение менструального цикла. По клинической классификации выделяют локализующийся фиброаденоматоз (или с тенденцией к локализации) и локализованный фиброаденоматоз на фоне диффузного. При ультразвуковом исследовании при тенденции к локализации процесса разница толщины железистой ткани в месте уплотнения, определяемом клинически, и в симметричном участке другой железы составляет от 3 до 7 мм (в среднем 5,3 мм), а при локализованном фиброаденоматозе — от 8 до 12 мм (в среднем 9,5 мм).

Таким образом, рентгенологически и эхографически выделяют несколько вариантов диффузной формы фиброзно-кистозной болезни:

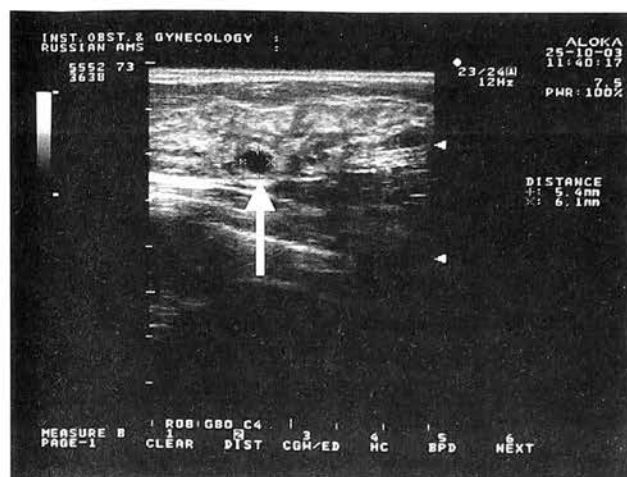


Рис. 3. Эхограмма молочной железы этой же пациентки (область верхне-наружного квадранта левой молочной железы). Стрелкой указана киста молочной железы (5,4×6,1 мм)

- диффузная фиброзно-кистозная болезнь с преобладанием железистого компонента;
- диффузная фиброзно-кистозная болезнь с преобладанием фиброзного компонента;
- кистозный вариант диффузной фиброзно-кистозной болезни;
- смешанный вариант фиброзно-кистозной болезни.

По данным некоторых исследований стабильное течение заболевания чаще наблюдается при фиброзном варианте. Наиболее нестабильное течение характерно для железистого и смешанного вариантов заболевания.

Представленная клинко-рентгено-эхографическая классификация позволяет определить частоту динамического ультразвукового осмотра при различных вариантах фиброзно-кистозной болезни. Так, при железистом и смешанном типах мастопатии контрольное динамическое ультразвуковое исследование рекомендуется проводить не реже одного раз в шесть месяцев, а при фиброзном варианте — один раз в 1–1,5 года. Кистозный вариант рассматривается некоторыми исследователями как фактор риска рака молочной железы и поэтому требует частого динамического наблюдения (не реже 2 раз в год) [8].

В случае наличия выделений из сосков необходимо сделать мазок-отпечаток на предметном стекле, фиксировать его и направить в лабораторию для цитологического исследования. При пальпируемом и/или выявленном с помощью лучевых методов образовании молочной железы, а также подозрительных участках на маммограмме в целях дифференциальной диагностики между злокачественными и доброкачественными процессами осуществляется цитологическое и гистологическое исследования.

Таким образом, в настоящее время применение физикальных, а также основных лучевых методик, включающих маммографию и ультразвуковое исследование, позволяет определить качественные и некоторые количественные параметры изменений тканей молочной железы при различных формах мастопатии, а также сформировать группы пациенток, нуждающихся в динамическом осмотре и лечении.

Литература

1. Головин Д.И. Ошибки и трудности гистологической диагностики опухолей. — Л.: Медицина, 1982.
2. Дисгормональные дисплазии молочных желез / Под ред. Д.И. Головина. — М.: Медицина, 1969.
3. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике. Том 2. / Ред. В.В. Митьков, М.В. Медведев. — М.: Видар, 1996. — 408 с.
4. Нейштадт Э.Л. Морфологические критерии риска возникновения рака молочной железы у больных фиброаденоматозом: Автореф. дис. ... д-ра. мед. наук. — Л.: Б.и., 1977.
5. Ранняя диагностика рака молочной железы / Под ред. Напалкова Н.П., Дымарского Л.Ю. — Л., 1980.
6. Семиглазов В.Ф., Веснин А.Г., Моисеенко В.М. Минимальный рак молочной железы. — СПб.: Гиппократ, 1992.
7. Серов В.Н., Тагиева Т.Г. Диагностика заболеваний молочных желез // Гинекология. — 1999. — Т. 1, № 1. — С. 6–9.
8. Солнцева И.А. Возможности эхографии в диагностике диффузного фиброаденоматоза молочных желез: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб.: Б.и., 2000.
9. Патологоанатомическая диагностика опухолей человека: Руководство / Под ред. Н.А. Краевского, А.В. Смольяникова, Д.С. Саркисова. — М.: Медицина, 1993.
10. Практическая гинекология / Под ред. В.И. Кулакова, В.Н. Прилепской. — М.: МЕДпресс-информ, 2002.
11. Лучевая диагностика заболеваний молочных желез / Т.Н. Трофимова, П.Е. Шаров, И.Э. Ицкович и др. — СПб.: МАПО, 2000.
12. Трофимова Т.Н., Солнцева И.А. Количественная эхография в диагностике фиброзно-кистозной мастопатии // Вестник рентгенологии и радиологии. — 1999. — № 4. — С. 17–19.
13. Isaacs J.H. Benign tumors of the breast // Obstet. Gyn. Clinics of North America. — 1994. — Vol. 21, N 3. — P. 487–497.
14. London S.J., Connolly J.L., Schnitt S.J. et al. A prospective study of benign breast disease and the risk of breast cancer // JAMA. — 1992. — Vol. 267, N 7. — P. 941–944.
15. Love S., Gelman R., Silen W. Fibrocystic «disease» of the breast — a nondisease? // N. Engl. J. Med. — 1982. — Vol. 307. — P. 1010–1014.
16. McCool W.F., Stone-Condry M., Bradford H.M. Breast health care // J. Midwifery Womens Health. — 1998. — Vol. 43, №6. — P. 1335–1370.
17. Vorher H. Fibrocystic breast disease pathophysiology, pathomorphology, clinical picture, and management // Am.J.Ob.Gyn. — 1986. — Vol. 154.

FIBROCYSTIC BREAST DISEASE: DIAGNOSTIC APPROACHES

Kogan I.J., Polyanin A.A., Mjasnicova M.O., Tarasova M.A., Solnceva I.A.

■ **The summary:** This article consists of information about diagnostic approaches of fibrocystic breast disease including morphological dates. There are indications, adventures and disadvantages of mammography and ultrasound investigation also.



А.Н. Плеханов, В.Г. Абашин

Городской центр эндовидеохирургии
Елизаветинской больницы;
Кафедра акушерства и гинекологии
им. А.Я. Красовского
Военно-медицинской академии,
Санкт-Петербург

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ДОСТУПОВ ДЛЯ ВЫПОЛНЕНИЯ ГИСТЕРЭКТОМИИ В СОВРЕМЕННОЙ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

■ В обзоре рассмотрены различные доступы, применяемые для выполнения гистерэктомии. Опубликованные материалы исследований подтвердили преимущества влагалищной и лапароскопической гистерэктомии перед другими доступами при выполнении гистерэктомии у пациенток с аналогичной патологией. Использование лапароскопической техники операции привело к значительному снижению количества осложнений и расширению показаний к применению лапароскопического доступа. Необходимо отметить следующие преимущества лапароскопической и влагалищной гистерэктомии: малая инвазивность доступа, косметический эффект, короткий послеоперационный и реабилитационный периоды, снижение риска интраоперационных осложнений. Накопленный опыт доказывает целесообразность и эффективность использования лапароскопической техники для выполнения гистерэктомии.

■ **Ключевые слова:** абдоминальная гистерэктомия, лапароскопическая гистерэктомия, влагалищная гистерэктомия, лапароскопически ассистируемая влагалищная гистерэктомия

Александр-Людвиг Александрович Китер в 1844 г. впервые в России с благополучным исходом удалил через влагалище пораженную раком матку. Почти через 150 лет, в 1988 г., была произведена первая лапароскопическая гистерэктомия [25]. А с 1990 г. вспомогательная лапароскопия при влагалищной гистерэктомии стала применяться в клинической практике при хирургическом лечении миомы матки и аденомиоза.

15 лет после выполнения первой лапароскопической гистерэктомии (ЛГ) стали определяющими в ее роли. ЛГ не была широко распространена в общей гинекологической практике по ряду причин, главными из которых являются экономическая составляющая и достаточно высокие требования к хирургической технике. В проспективных исследованиях, проведенных в конце прошлого столетия в ряде европейских стран, были получены неоднозначные, а порой противоречивые оценки эффективности и безопасности ЛГ [9, 34].

Большинство гинекологов в течение своего начального обучения (в интернатуре, клинической ординатуре) приобретают навыки по использованию традиционных методик для производства гинекологических операций. Затем, занявшись собственной практикой, они часто уже не имеют времени и возможности для повышения своего профессионального уровня. Другие специалисты, которые готовы развивать и совершенствовать свои профессиональные навыки, не могут сделать приоритетным выполнение ЛГ в силу определенных экономических причин. В ряде стран низкий процент использования лапароскопического доступа для гистерэктомии связан с политикой страховых компаний по выплатам медицинским учреждениям производящим данные хирургические вмешательства [2].

До сих пор 70% гистерэктомий в США, 88% в Великобритании и 95% в Швеции производится абдоминальным доступом [8, 38, 24]. Такой высокий процент абдоминальных гистерэктомий (АГ) связан, возможно, с экономическими причинами или с высокими требованиями к оперативной технике хирурга. Основным достоинством абдоминальной экстирпации матки является возможность выполнения данной операции при любых условиях. Однако длительное использование данной методики выявило и большое количество ее недостатков. Это, в первую очередь, большая инвазивность лапаротомного доступа. Вследствие этого и плохой косметический эффект, длительные сроки нахождения в стационаре в послеоперационном периоде (7–14 дней), длительные сроки реабилитации, высокая частота послеоперационных осложнений и наличие осложнений позднего послеоперационного периода.

ного периода (спаечная болезнь, болевой синдром). По данным разных авторов, смертность после абдоминальной гистерэктомии составляет от 6,7 на 10 000 операций в США [39], до 8,6 на 10 000 в Германии [36, 37].

К неоспоримым достоинствам влагалищного доступа можно отнести значительно меньшую инвазивность доступа, косметический эффект вследствие отсутствия рубца на передней брюшной стенке, короткие сроки нахождения в стационаре в послеоперационном периоде (3–5 дней), малые сроки реабилитации, низкая частота послеоперационных осложнений и отсутствие осложнений позднего послеоперационного периода. Смертность после ВГ по данным тех же авторов колеблется от 3,1 на 10 000 в США [39], до 2,7 на 10 000 в Германии [36, 37], что почти в три раза ниже, чем после абдоминальной экстирпации матки. Однако влагалищный доступ тоже имеет свои недостатки. К ним необходимо отнести отсутствие возможности полноценной ревизии вследствие небольшой площади операционного поля, высокий риск интраоперационных осложнений (ранение мочеочников, мочевого пузыря, прямой кишки, сосудов). Этот доступ имеет относительные противопоказания: повторность хирургического вмешательства (так как невозможно контролировать возможный спаечный процесс), большие размеры опухоли, способные привести к анатомическим изменениям, отсутствие родов в анамнезе прогнозирует технические трудности при низведении матки, и, безусловно, эндометриоз, когда необходима полноценная ревизия органов брюшной полости. В связи с вышеперечисленными фактами в России влагалищная гистерэктомия используется чаще всего лишь для хирургического лечения пролапса половых органов. Применение влагалищного доступа в других странах варьируется от 6% [20] до 79% [4]. Например, в Германии в 43% больниц предпочитают абдоминальный доступ, в 43% больниц — влагалищный, а в 14% частота этих операций одинакова [17].

Использование лапароскопической техники для выполнения гистерэктомии имеет сходные с влагалищным доступом плюсы: низкая инвазивность доступа, косметический эффект, нахождение в стационаре в послеоперационном периоде 3–5 дней, малые сроки реабилитации, низкая частота послеоперационных осложнений, отсутствие осложнений позднего послеоперационного периода. Тем не менее при выполнении лапароскопической гистерэктомии существует достаточно высокий риск интраоперационных осложнений (ранение мочеочников, мочевого

пузыря, прямой кишки, сосудов). Относительными противопоказаниями являются большие размеры опухоли, онкологические заболевания. Две определенные группы специалистов делают ЛГ развивающейся: большая часть гинекологов производит ЛГ там, где возможно выполнение влагалищной гистерэктомии (ВГ), другая, не-большая часть хирургов, выполняет ЛГ, когда ВГ невозможна. Однако необходимо отметить, что ЛГ изначально рассматривалась и рассматривается по сей день не как альтернатива влагалищной, а как альтернатива абдоминальной гистерэктомии (АГ). Реальным успехом развития ЛГ является выполнение ВГ там, где ее показано и возможно выполнить. Внедрение ЛГ в повседневную гинекологическую практику значительно повышает хирургический уровень и способность к выполнению ВГ, что потенциально способно «превратить» большинство абдоминальных гистерэктомий во влагалищные. Таким образом, роль ЛГ необходимо рассматривать как предупреждение лапаротомии, а не как альтернативу ВГ.

Внедрение в практику комбинированного (лапароскопического и влагалищного) доступа позволяет решать проблемы, неразрешимые для каждого доступа при их изолированном применении. Лапароскопически ассистируемая влагалищная гистерэктомия показана при наличии у больных эндометриоза, спаечного процесса в малом тазу, заболеваний придатков матки, миом матки больших размеров, после хирургических вмешательств на органах малого таза, при плохом низведении матки во время ее мобилизации (в том числе у нерожавших). Большинство хирургов, которые выполняют лапароскопически ассистируемую влагалищную гистерэктомию (ЛАВГ), делают ее взамен ВГ, так как не имеют достаточного опыта и уверенности для выполнения ВГ. И это хорошо, так как в этих случаях удастся избежать абдоминальной гистерэктомии и связанных с последней проблем и вероятных осложнений.

Некоторые исследователи отмечают снижение количества гистерэктомий с использованием лапаротомного доступа с 45–51% до 24% после того как в практику клиники была внедрена лапароскопически ассистируемая влагалищная гистерэктомия [13]. Доля ВГ не изменилась в течение этого времени. Другие ретроспективные исследования показали использование ЛГ до 80% у нерожавших пациенток, хотя это одно из основных показаний к АГ [6]. В Австралии отмечено снижение количества АГ с 70% в 1991–1992 гг. до 57% 1994–1995 гг. после внедрения лапароскопически ассистируемой вла-

галищной гистерэктомии в повседневную практику частных клиник [23].

ЛАВГ экономически выгодная операция, если производится многоразовыми инструментами без использования дорогостоящих сшивающих аппаратов и других одноразовых лапароскопических инструментов. Эта малоинвазивная операция может быть произведена гинекологами с различным профессиональным уровнем, и ее широкое применение позволит значительно снизить долю АГ в структуре гистерэктомий.

Термин «лапароскопическая гистерэктомия» включает много различных операций, где лапароскопия используется как один из этапов гистерэктомии. Однако важно понимать, что все эти операции имеют существенные различия, и, соответственно, подразделяются на различные типы.

Существует следующая классификация лапароскопической гистерэктомии [11].

1. Диагностическая лапароскопия и влагалищная гистерэктомия.
2. Лапароскопически ассистируемая влагалищная гистерэктомия (ЛАВГ).
3. Лапароскопическая гистерэктомия (ЛГ).
4. Тотальная лапароскопическая гистерэктомия (ТЛГ).
5. Лапароскопическая супрацервикальная гистерэктомия (ЛСГ).

Диагностическая лапароскопия с влагалищной гистерэктомией определяется как диагностическая процедура, которая позволяет решить вопрос о возможности выполнения ВГ и исключения противопоказаний к влагалищному доступу. Диагностическая лапароскопия в данном случае используется для контроля гемостаза после завершения ВГ.

Лапароскопически ассистируемая влагалищная гистерэктомия (ЛАВГ) — это влагалищная гистерэктомия после лапароскопического адгезиолизиса, эксцизии очагов эндометриоза или аднексэктомии. Этот термин используется еще тогда, когда лапароскопически пересекаются и клипируются, или коагулируются, или накладывается аппаратный шов на маточные связки (круглые маточные связки, собственные связки яичников или воронко-тазовые связки). Лапароскопический этап выполняется перед влагалищным.

Лапароскопическая гистерэктомия обозначает лигирование маточных сосудов, включая обе маточные артерии с использованием электрокоагуляции, прошивания или степлеров [25]. Следующие шаги после лигирования маточных сосудов могут производиться вагинально или лапароскопически, включая переднюю и заднюю кольпотомию, лигирование кардинальных, крестцово-маточных связок, удаление матки (цели-

ком или путем фрагментации), вагинальное ушивание купола влагалища. Лапароскопическая идентификация мочеточников производится по показаниям.

При тотальной лапароскопической гистерэктомии все этапы операции, за исключением морцелляции и удаления матки, выполняются лапароскопически. Купол влагалища «закрывается» путем накладывания на него эндошвов [30]. ТЛГ производится, когда выполнение влагалищной гистерэктомии могло бы быть технически более сложным или невозможным, то есть ТЛГ является альтернативой абдоминальной гистерэктомии, но ни в коем случае влагалищной.

Лапароскопическая супрацервикальная гистерэктомия характеризуется неполным удалением матки, т. е. удалением тела матки с сохранением шейки матки. Дискутабельным является вопрос о роли шейки матки в поддерживающем аппарате тазового дна. То же самое можно сказать о роли шейки матки в сексуальной функции женщин. Не существует сегодня убедительных данных о влиянии тотальной гистерэктомии на ухудшение сексуальной функции [21, 32].

Большинство оперирующих гинекологов рассматривают следующие условия как противопоказания к выполнению влагалищной гистерэктомии:

- размеры матки более 12 недель;
- нерожавшие женщины с отсутствием пролапса гениталий;
- перенесенные ранее операции на органах малого таза;
- сопутствующая патология органов малого таза (эндометриоз, спаечный процесс);
- узкое влагалище;
- малоподвижная матка с ограниченным доступом к маточным сосудам;
- необходимость удаления придатков;
- рак матки или яичников.

В большинстве случаев, где влагалищный доступ или доступ к маточным сосудам ограничен и имеется ограничение подвижности матки лапароскопическая гистерэктомия или лапароскопически ассистируемая гистерэктомия может быть выполнена [3]. Лапароскопия может быть также произведена при I стадии рака эндометрия, яичника и шейки матки [5, 26, 31].

ЛГ не рекомендуется для хирургического лечения опухолей малого таза, когда опухоль не может быть удалена интактно через кульдотомическое отверстие или имеет большие размеры, особенно у пациенток в менопаузе. Общее состояние пациенток может препятствовать проведению хирургического лечения. В случае карциномы яичника III ст. операция должна вы-

полняться только абдоминальным доступом при отсутствии абсолютных противопоказаний к хирургическому лечению.

Тем не менее большинство операций по поводу эндометриоза и большинство гистерэктомий могут быть выполнены лапароскопически. Важным фактором в принятии решения производить лапароскопию или нет является наличие в анамнезе пациентки предыдущих хирургических вмешательств. Прошлые операции с высокой степенью вероятности могут стать причиной выраженного спаечного процесса, который способен сделать последующие хирургические вмешательства более сложными. Особенно опасными в этой связи надо считать операции по поводу распространенного эндометриоза и воспалительных заболеваний внутренних половых органов. Выраженный спаечный процесс способен значительно затруднить операцию и увеличить время ее выполнения. Однако не надо забывать, что объем лапароскопической операции всегда может быть расширен до лапаротомии.

В клинике Мейо (Mayo) начиная с 1958 г. более 50% гистерэктомий были выполнены вагинальным доступом. ВГ была произведена только у 11,2% пациенток с весом матки более 400 г, а в 47,7% вес удаленного препарата составил 200–400 г. Показания к применению вагинальной гистерэктомии ограничивались массой матки не более 400 г (22).

Совсем недавно выполнение ЛГ при размерах матки 20 и более недель ассоциировалось с очень высоким риском осложнений. Сегодня и ЛГ и ТЛГ выполняются при массе матки более 1 кг совместно вагинальным и лапароскопическим доступами на постоянной основе. Доказательством правильности данного научного подхода к выполнению гистерэктомии являются неоднократно обсужденные и опубликованные в 1998 г. результаты рандомизированных клинических исследований, посвященных сравнению ЛАВГ и АГ [34]. Ведущие специалисты, эксперты, энтузиасты лапароскопической хирургии не были инициаторами этих исследований, а результаты работы определялись на основании деятельности других незаинтересованных медицинских учреждений. Миома матки была основным показанием к гистерэктомии в большинстве случаев, которые рассматривались в данном исследовании. Наибольшая масса матки в группе ЛГ составляла 1550 г, а наибольшая кровопотеря была отмечена в группе АГ и была 3000 мл. Вопросы снижения интраоперационной кровопотери были менее актуальны для группы ЛГ, нежели для группы АГ. Однако это не является доказательством того, что средняя кровопотеря при ЛГ ниже, чем при АГ,

в тех случаях, когда масса оперированной матки составляла более 1500 г.

В данном исследовании среднее время проведения ЛГ или ЛАВГ было несколько больше, чем в группе АГ, однако данный факт не привел к увеличению количества осложнений и к увеличению стоимости операции. С другой стороны, выполнение лапароскопической гистерэктомии снижает время пребывания больной в стационаре и значительно сокращает период реконвалесценции. АГ также ассоциируется с большим количеством осложнений, а кроме того, для абдоминальной гистерэктомии характерны такие осложнения, которые при выполнении ЛГ вообще не встречаются. Это в большей степени относится к развитию в послеоперационном периоде спаечного процесса и связанных с этим клинических проявлений (болевой синдром, нарушение функции смежных органов и т. д.), которые отмечались в течение нескольких лет после операции (в исследовании приводятся результаты четырехлетних наблюдений). Таким образом, лучшим научным доказательством результата сравнения АГ и ЛГ является большее количество преимуществ ЛГ. Единственный недостаток для ЛГ — более длительное время выполнения операции, однако данный факт не имеет клинического значения для пациенток.

Другим показанием к ЛГ является эндометриоз. Практически все гистерэктомии по поводу распространенного эндометриоза могут быть выполнены лапароскопически и при этом операция должна включать в себя удаление очагов эндометриоза. Супрацервикальная гистерэктомия не может рассматриваться как вариант радикального хирургического лечения генитального эндометриоза, особенно при наличии ретроцервикального эндометриоза, так как она не ведет к устранению симптомов заболевания. Во всех этих случаях очаги эндометриоза, обычно располагающиеся в фиброзно-мышечных тканях, должны быть удалены.

В процессе выполнения ЛГ осложнения могут возникать по анестезиологическим причинам, быть респираторного, тромбоэмболического характера и собственно в процессе выполнения хирургических манипуляций, такие как ранения сосудов, мочеточников, мочевого пузыря и кишки, а также быть вызваны инфекцией, особенно исходящей из влагалища [7, 19, 27, 33, 36].

С внедрением в повседневную практику профилактики послеоперационных осложнений предоперационным введением антибиотиков такие осложнения, как абсцессы культи влагалища, тромбозы, тазовые целлюлиты, абсцессы малого таза стали встречаться достаточно редко.

Одно рандомизированное проспективное исследование, сравнивающее ЛГ и АГ — отсутствие разницы в количестве осложнений, ассоциированных с этими двумя методами [24]. Другие исследования показывают наибольший процент осложнений — 1,7% — для лапароскопически ассистированной влагалищной гистерэктомии, и 3,4% — для абдоминальной гистерэктомии [18, 28, 29]. В серии наблюдений, произведенных в Финляндии, было отмечено 41 серьезное осложнение (3,5%) после 1165 лапароскопических гистерэктомий, в том числе 14 ранений сосудов (1,2%), 17 ранений мочевого пузыря (1,5%), 15 ранений мочеточников (1,2%) и 5 ранений кишки (0,4%) [12, 15].

Таким образом, гистерэктомии с использованием лапароскопической техники в современной гинекологической практике значительно изменили традиционные подходы к выполнению гистерэктомии. Многие противопоказания к вагинальной гистерэктомии в последнее время становятся показаниями к использованию лапароскопического доступа. Преимущества малоинвазивных доступов перед традиционным абдоминальным очевидны: малая травматичность доступа, короткое пребывание в стационаре, низкий уровень осложнений, сходные затраты с затратами для АГ и др. ЛГ не является альтернативой влагалищной гистерэктомии, а используется для предупреждения АГ и значительно снижает количество лапаротомий. Одним из главных препятствий является отсутствие простой техники операции, доступной для большинства оперирующих гинекологов [1]. Необходимо активнее внедрять современные методики в процесс обучения гинекологов наравне с традиционными методиками. Со временем ЛГ должна стать для гинекологов такой же рутинной методикой, какой для общих хирургов сегодня является холецистэктомия.

Литература

1. Адамян Л.В., Кулаков В.И., Киселев С.И. Опыт 1000 тотальных лапароскопических гистерэктомий / В кн. «Лапароскопия и гистероскопия в гинекологии и акушерстве». — М., 2002. — С. 10–13.
2. Reich H., Roberts L. Лапароскопическая гистерэктомия в современной гинекологической практике / В кн. «Эндоскопия и альтернативные подходы в хирургическом лечении женских болезней». — М., 2001. — С. 58–67.
3. Arbogast J.D., Welch R.A., Riza E.D. Laparoscopic assisted vaginal hysterectomy appears to be an alternative to total abdominal hysterectomy // J. of Laparoendosc. surg. — 1994. — Vol. 4. — P. 185–190.
4. Brown D.S., Frazer M.I. Hysterectomy revisited // Aust. NZJ Obstet. Gynecol. — 1991. — Vol. 31. — P. 148.
5. Canis M., Mage G., Watties A. Does endoscopic surgery have a role in radical surgery of cancer of the cervix uteri? // J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. — 1990. — Vol. 19. — P. 321.
6. Chapron C., Dubuisson J.B., Ansquer Y. Hysterectomy for patients without vaginal delivery: results and modalities of laparoscopic surgery // Hum. Reprod. — 1996. — Vol. 10(11). — P. 2122–2126.
7. Currie I., Onwidi J.L., Jarvis G.J. A comparative study of the cosmetic appeal of abdominal incisions used for hysterectomy // Br. J. Obstet. Gynecol. — 1996. — Vol. 103. — P. 252–254.
8. Dicker R.C., Scally M.J., Greenspan J.R. Hysterectomy among women of reproductive age: trends in the United States // JAMA. — 1982. — Vol. 248. — P. 323–338.
9. Falcone T., Paraiso M.F.R., Mascha E. Prospective randomized clinical trial of laparoscopic assisted vaginal hysterectomy versus total abdominal hysterectomy // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1999. — Vol. 180, N. 4. — P. 955–962.
10. Garry R., Reich H. Laparoscopic hysterectomy // Oxford: Blackwell. — 1993. — P. 79.
11. Garry R., Reich H., Liu C.Y. Laparoscopic hysterectomy - definitions and indications // Gynaecol Endoscop. — 1994. — Vol. 3. — P. 1.
12. Harkki-Siren P., Sjoberg J., Makinen J. Finnish national register of laparoscopic hysterectomies: A review and complications of 1165 operations // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1997. — Vol. 176(1). — P. 118–122.
13. Harris M.B., Olive D.L. Changing hysterectomy patterns after introduction of laparoscopically assisted vaginal hysterectomy // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1994. — P. 340–344.
14. Johns D.A., Diamond M.P. Laparoscopically assisted vaginal hysterectomy // J. Reprod. Med. — 1994. — Vol. 39. — P. 424.
15. Kadar N., Reich H., Liu C.Y. Incisional hernias after major laparoscopic gynecologic procedures // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1993. — Vol. 168. — P. 1493–1495.
16. Kovac S.R. Guidelines to determine the route of hysterectomy // Obstet. Gynecol. — 1995. — Vol. 85. — P. 18.
17. Kuhn W., Cunze T., Martin M. Die Hysterektomie in Deutschland. Ergebnisse einer Umfrage an 34 westdeutschen Universitätskliniken und groben kommunalen Krankenhausern (Ausnahme UFK Greifswald). Journees Europeennes du Congres de la Societe Francaise de Gynecologie. Paris. Oct. 1992.
18. Levy B.S., Soderstrom R.M., Dail D.H. Bowel injury during laparoscopy. Gross anatomy and histology // J. Reprod. Med. — 1985. — Vol. 30. — P. 168–172.
19. Liu C.U., Reich H. Complications of total laparoscopic hysterectomy 518 cases // Gynaecological Endoscopy 1994. — Vol. 3. — P. 203–208.
20. Loft A., Andersen T.F., Bronnum-Hansen H., Roepstorff C., Madsen M. Early postoperative mortality following hysterectomy. A Danish population based study, 1977–1981 // Brit. J. Obstet. Gynaecol. — 1991. — Vol. 98. — P. 147.
21. McGlynn F., Grabo T.N., Reich H. Laparoscopic hysterectomy: effect on perception of sexual behavior and pain relief // Gynaecological Endoscopy 1995. — Vol. 4. — P. 269–272.
22. Moen M.D., Webb M.J., Wilson T.O., Lee R.A. Vaginal hysterectomy in patients with benign uterine enlargement // J. of Pelvic Surgery 1995. — Vol. 1. — P. 197–203.
23. Molloy D., Crosdale S. National trends in gynaecological endoscopic surgery // Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol. — 1996. — Vol. 36. — P. 27–31.
24. Olsson J.H., Ellstrom M., Hahlin M. A randomized prospective trial comparing laparoscopic and abdominal hysterectomy // Br. Obstet. Gynaecol. — 1996. — Vol. 103. — P. 345–350.
25. Reich H. R., De Caprio J., Mc Glynn F. Laparoscopic hysterectomy // J. Gynecol. Surg. — 1989. — Vol. 5. — P. 213.
26. Reich H. Laparoscopic extrafascial hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy using stapling techniques for endometrial adenocarcinoma. AAGL 19-th Annual Meeting Orlando Florida, November, 1990. — P. 14–18.
27. Reich H., Clarke H.C., Sekel L. A simple method for ligating in operative laparoscopy with straight and curved needles // Obstet. Gynecol. — 1992. — Vol. 79. — P. 143–147.
28. Reich H., McGlynn F. Laparoscopic repair of bladder injury // Obstet. Gynecol. — 1990. — Vol. 76. — P. 909–910.
29. Reich H., McGlynn F., Budin R. Laparoscopic repair of full-thickness bowel injury // J. Laparoendosc. Surg. — 1991. — Vol. 1. — P. 119–122.

30. Reich H., McGlynn F., Sekel L. Total laparoscopic hysterectomy // *Gynaecological Endoscopy* 1993. — Vol. 2. — P. 59–63.
31. Reich H., McGlynn F., Wilkie W. Laparoscopic management of Stage 1 ovarian cancer // *J. Reprod. Med.* — 1990. — Vol. 35. — P. 601–605.
32. Rhodes J.C. Sexual function improves following hysterectomy // *JAMA.* — 1999. — Vol. 282. — P. 1934–1941.
33. Ribeiro S., Reich H., Rosenberg J. The value of intra-operative cystoscopy at the time of laparoscopic hysterectomy // *Hum. Reprod.* — 1999. — Vol. 14. — P. 1727–1729.
34. Summitt R.L., Jr., Stovall T.G., Steege J.F., Lipscomb G.H. A multicenter randomized comparison of laparoscopic assisted vaginal hysterectomy and abdominal hysterectomy candidates // *Obstet. Gynecol.* — 1998. — Vol. 92. — P. 197–203.
35. Soderstorm R.M., Johns A., Smith M., Stovall T.G. Laparoscopic-assisted vaginal hysterectomy // *Contemp. Obstet. Gynecol.* — 1993. — Vol. 38. — P. 71.
36. Stark G. Ergebnisse der Erhebungen postoperativer Komplikationen. In: Stark G., Hrsg. Problematik der Qualitätssicherung in der Gynakologie. Nürnberger Symposium. Grafelfing: Demeter. 1980.
37. Stark G. Qualitätssicherung in der operativen Gynakologie. In: Stark G., Hrsg. Umstrittene Probleme in der Geburtshilfe und Gynakologie. Nürnberger Symposium. Grafelfing: Demeter. 1984.
38. Vessey M.P., Villard-MakKintosh I., McPherson K. The epidemiology of hysterectomy findings in a large cohort study // *Br. J. Obstet. Gynecol* 1992Vol.99.P.402-407.
39. Wingo P.A., Huzo C.m., Rubin G.L., Ory H.W., Peterson H.B. The mortality risk associated with hysterectomy // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1985. — Vol. 152. — P. 803.

USING OF LAPAROSCOPIC HYSTERECTOMY IN CURRENT GYNECOLOGICAL PRACTICE

Plekhanov A.N., Abashin V.G.

■ **The summary:** In present review different methods of hysterectomy. The technique of laparoscopic hysterectomy resulted in decreasing of complications and extended the number of indications.

Summarizing everything mentioned above we can draw the conclusion that laparoscopic hysterectomy has the following advantages: minimal traumatization, cosmetic effect, short postoperative and rehabilitation period, absence of complications in the late postoperative period, decrease of the risk of intraoperative complications. The experience accumulated proves the LH technique to be reasonable and efficient.

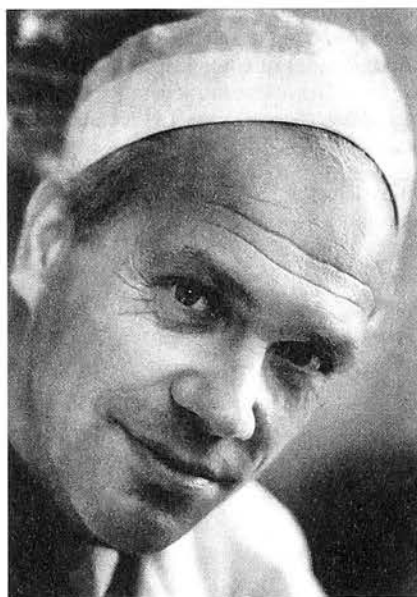
■ **Key words:** abdominal hysterectomy, vaginal hysterectomy, laparoscopic hysterectomy, laparoscopic-assisted vaginal hysterectomy.



Д.Ф. Костючек, Г.А. Жигулина,
М.Г. Мирошниченко

Санкт-Петербургская Государствен-
ная Медицинская Академия
им. И.И. Мечникова, Кафедра
акушерства и гинекологии № 1

АЛЕКСЕЙ СЕМЕНОВИЧ СЛЕПЫХ И ЕГО ВКЛАД В АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЮ (К 80-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)



«Кесарево сечение — не вечная проблема в акушерстве. Разрешение социальных мер, профилактическое направление в медицине приведут к тому, что исчезнут многие причины, которые заставляют прибегать к кесареву сечению. Кесарево сечение снова станет редкой операцией».

А.С. Слепых

Профессор Алексей Семенович Слепых (1924–1984) — один из крупнейших акушеров XX века. Незаурядный ученый и педагог, талантливый хирург, возглавлял кафедру акушерства и гинекологии Ленинградского санитарно-гигиенического института, впоследствии Санкт-Петербургской Государственной медицинской академии с 1968 по 1984 г.

Алексей Семенович Слепых родился 27 марта 1924 г. в станице Ессентуки пятнадцатым ребенком в семье. Материальное положение семьи было трудным. В характере Алексея рано определились настойчивость, упорство, трудолюбие. После окончания средней школы стал студентом расположенного в те годы в г. Кисловодске медицинского института — филиала I и II Ленинградских медицинских институтов, позднее переведенных в г. Кишинев. Трудности студенческой жизни в послевоенные годы не сломили волю целеустремленного студента, хотя многие его сокурсники не закончили институт и из-за неуспеваемости были отчислены.

Усердно занимаясь, А.С. Слепых в студенческие годы увлекался анатомией, хирургией, собирался посвятить себя акушерству и гинекологии. В вечернее время работал на лесоповале, где получил травму ноги. После окончания мединститута в 1948–1949 гг. работал районным акушером-гинекологом в г. Липканы Молдавской ССР, оказывал неотложную помощь роженицам и больным, имея хороший запас знаний. В 1949 г. А.С. Слепых обучается в клинической ординатуре кафедры акушерства и гинекологии Кишиневского мединститута. Он рано стал понимать, что рассчитывать должен только на свои знания и силы. Благодаря этим качествам характера, глубоким знаниям, незаурядным способностям в изучении анатомии, хирургии, Алексей Семенович был избран ассистентом кафедры акушерства и гинекологии Кишиневского мединститута в 1951 г., а в 1955 г. успешно защитил кандидатскую диссертацию на тему «Развитие иннервации маточных труб». Авторитет молодого ученого так вырос, что ему была доверена должность главного акушера-гинеколога Молдав-

ской ССР, которую он занимал с 1956 по 1959 год. Работал он много, почти не выходил из клиники. В 1959 г. А.С. Слепых был избран доцентом кафедры акушерства и гинекологии Алтайского медицинского института.

В 1963 г. Алексей Семенович Слепых успешно защитил докторскую диссертацию и был избран заведующим отделением оперативной гинекологии Ленинградского научно-исследовательского института акушерства и гинекологии АМН СССР (1965–1968 гг.).

В стенах НИИ АГ АМН СССР были благоприятные условия для творческой и научной деятельности. Однако самым плодотворным в педагогической, хирургической, творческой и научной деятельности для Алексея Семеновича Слепых был период с 1968 по 1984 гг., когда он заведовал кафедрой акушерства и гинекологии ЛСГМИ. Основными научными проблемами, которые разрабатывались и до сих пор продолжают разрабатываться кафедрой, были: репродуктивная функция женщины в условиях профессиональных вредностей; гестоз; гнойно-септическая инфекция в акушерстве и гинекологии. Основными задачами исследования были медикаментозное и хирургическое лечение нарушений репродуктивной функции, бесплодия, воспалительных заболеваний, септических осложнений.

Профессором А.С. Слепых было опубликовано более 120 работ, написано 9 монографий. Учебный и лечебный процесс проводился на базах родильного дома № 6 им. проф. Снегирева, больницы № 16 им. Куйбышева, промышленном предприятии «Красный треугольник».

Будучи крупным ученым и обаятельным человеком, он создал дружный творческий коллектив кафедры, в котором сочетался большой врачебный опыт сотрудников, педагогическое мастерство и высокий профессионализм. Его ученики впоследствии возглавили акушерско-гинекологические кафедры медицинских вузов, учились у него руководству.

В октябре 1974 г. на базе 21 павильона больницы им. И.И. Мечникова Алексей Семенович Слепых открыл гинекологическую клинику как базовую для обучения студентов, клинических ординаторов, врачей, слушателей факультетов усовершенствования преподавателей. Постоянный поиск новых оперативных методов лечения, внедрение в практику оригинальных методик, было присуще блестящему хирургу-гинекологу, профессору А.С. Слепых. Самая большая любовь у него была к оперативной деятельности. Он говорил, что у настоящего хирурга по призванию руки «золотые» только потому, что у него «золотая», ясная голова и предельное понима-

ние анатомии. Диапазон научных интересов профессора А.С. Слепых был широким. На клиническом материале, прошедшем за эти годы по гинекологической клинике, были решены многие актуальные вопросы акушерско-гинекологической практики: клиника и лечение синдрома Штейна–Левенталя, сигмоидальный кольпопоз с его акушерскими проблемами, острая почечная недостаточность в акушерстве и гинекологии, геморрагический шок, интенсивная терапия и реанимация, гнойно-септические осложнения в акушерской и гинекологической практике, кесарево сечение и др.

В течение своей научной и практической деятельности А.С. Слепых внес множество новых методик, идей, предложений. Он разработал методику радикальной операции фибромиомы матки с сохранением менструальной функции, с учетом анатомо-физиологических особенностей разных отделов матки и их участия в менструальном цикле и варианты этой методики: технику операции при фибромиоме матки с перешеечными узлами, при субмукозной фибромиоме, при повреждении серозного покрова в области задней стенки матки, при фибромиоме и беременности. При производстве консервативной миомэктомии для укрепления маточной стенки А.С. Слепых использовал капсулу узла, не иссекая ее. Капсула узла представляла собой слой гипертрофированного миометрия, и он считал, что оставлять ее безопасно в отношении возможного рецидива фибромиомы. Алексей Семенович разработал технику ушивания маточной раны после энуклеации узла при консервативной миомэктомии. Этим способом консервативная миомэктомия производится при наличии крупного узла или узлов, когда имеется избыток капсулы, так как после удаления небольших узлов такого соединения тканей «в замок» может не получиться, но формирование нелинейного, а дугообразного шва со значительной кривизной можно сделать всегда. В отдаленных результатах предложенный способ восстановления маточной стенки при операции консервативной миомэктомии не приводил к увеличению послеоперационных осложнений и в большей степени обеспечивал полноценность маточной стенки во время беременности и в родах.

Занимаясь вопросами хирургии генитальных свищей и считая наличие мочеполювого и кишечнополового свища одним из наиболее тяжелых заболеваний, А.С. Слепых писал, что основное правило, которое должно соблюдаться при хирургическом лечении любого свища — это широкое разделение органов, которые свищ соединяет, и раздельное ушивание отверстий в

каждом органе с сохранением достаточной васкуляризации тканей. При зашивании пузырно-влагалищных и прямокишечно-влагалищных свищей акушерского происхождения А.С. Слепых прежде всего добивался широкой мобилизации мочевого пузыря или прямой кишки, чтобы зашивание свища происходило не в его пределах. В этой области им была предложена методика операции зашивания пузырно-влагалищных свищей после экстирпации матки влагалищным путем. «В любом случае ушивания свища необходимо произвести разделение («расщепление») стенок органов, которые соединяют свищ, причем это разделение должно привести в итоге к достаточной мобилизации этих смежных органов, чтобы последующее раздельное зашивание свищевых отверстий в них обеспечивало бы их заживление и отсутствие рецидивов заболевания» [Слепых А.С. Атипичные гинекологические операции. М., 1981].

В хирургическом лечении пороков развития мочеполовых органов А.С. Слепых являлся сторонником кишечных способов кольпопоза, причем только из сигмовидной кишки, так как влагалище, созданное из тонкой кишки, имеет постоянный влагалищный секрет, разъедающий наружные половые органы. «Влагалище, созданное из отрезков сигмы, в функциональном отношении практически не отличается от природного: оно варьирует по емкости за счет растяжимости, что является немаловажным для полового акта, при котором не только не должно быть болевых ощущений, но и дискомфорта». [Слепых А.С. Атипичные гинекологические операции. М., 1981]

В связи с этим А.С. Слепых говорил, что «возможность предоставить женщине нормальную половую жизнь, а в большинстве случаев и создание семьи должно рассматриваться как такое же веское показание к операции кольпопоза, как, например, наличие операбельного ракового заболевания. В разработке хирургического лечения трубного бесплодия А.С. Слепых попытался использовать ткани маточных труб. Основанием для этого послужили экспериментальные исследования А.С. Слепых и О.Т. Формель в 1969 г., которые показали, что органы в той или иной степени способны к регенерации. В целях создания благоприятных условий для регенеративных процессов в маточных трубах использовались трубки из гетерогенной брюшины. А.С. Слепых писал, что «помимо изыскания новых модификаций хирургического лечения трубного бесплодия, улучшить заметным образом его результаты больше поможет создание условий для своевременности оперативного ле-

чения». Он также писал: «В недалеком будущем, когда мы преодолеем иммунологическую несовместимость между органами разных индивидуумов в гинекологии, неминуемо начнут разрабатывать пересадку органов, в первую очередь при бесплодии». [Слепых А.С. Синдром Штейна-Левенталя. М., 1970] А.С. Слепых занимался также нейрохирургией в гинекологии и предложил ряд оригинальных нейрохирургических гинекологических операций, таких как модификация резекции верхнего подчревного сплетения, отличавшаяся от всех других операций своей радикальностью денервации; была разработана хирургическая коррекция яичниковой недостаточности, преследовавшая усиление как кровоснабжения, так и иннервации гонад путем двухсторонней пересадки в яичники наружного семенного нерва с последующей оментогистероовариопексией. Лечебный эффект оперативного воздействия он объяснял удалением патологического очага (резекция яичника), разобщением порочной регуляции полового цикла, созданием дополнительных сосудисто-нервных связей, посредством которых яичники получают и передают информацию в гипоталамо-гипофизарную систему. Алексей Семенович был уверен, что нейрохирургические операции в гинекологии выйдут из своего зачаточного состояния и займут свое надлежащее место в терапии гинекологических заболеваний. Результатом его клинических исследований явилась монография «Атипичные гинекологические операции» (1981 г.), являющаяся единственным пособием такого рода.

Много времени и сил А.С. Слепых отдал проблеме кесарева сечения и написал две монографии на эту тему: «Абдоминальное кесарево сечение в современном акушерстве» (1968) и «Абдоминальное родоразрешение» (1984), которые являются классическими руководствами по кесареву сечению.

Одним из условий для производства кесарева сечения он считал наличие живого и достаточно доношенного плода (когда кесарево сечение производится по относительным показаниям). Другое условие — определение оптимального времени, выбор такого момента, когда родоразрешение не будет слишком поспешным вмешательством или, наоборот, что еще хуже, — запоздалым средством родоразрешения. Следующее условие — наличие опытного специалиста. А.С. Слепых писал, что кесарево сечение нельзя сравнивать с типичными гинекологическими операциями, техническая трудность которых может быть большей. В отличие от последних, которые являются необходимыми для излечения больной, обуслов-

ленные обстоятельствами недостаточно квалифицированное их выполнение все же является меньшим вредом, чем сам отказ от операции, а при производстве кесарева сечения должна быть проведена *lege artis*, чтобы причинить наивозможно меньший вред матери, в противном случае можно пожертвовать ребенком, если хирургическое родоразрешение будет грозить смертью матери или ее инвалидностью. Последнее условие — согласие матери на операцию.

Предложенное А.С. Слепых кесарево сечение в нижнем маточном сегменте (с поперечным разрезом перешейки) ретровезикально, т. е. со вскрытием пузырно-маточной складки и отсепаровкой мочевого пузыря считается наиболее рациональным методом абдоминального родоразрешения. Маточную рану впоследствии покрывали брюшиной мочевого пузыря, ее уровень не совпадал с линией перитонизации. Эта методика операции способствовала хорошему заживлению послеоперационной раны и при повторных кесаревых сечениях почти не обнаруживали значительных рубцовых изменений в области нижнего сегмента матки и спаечного процесса в брюшной полости. При ретровезикальном кесаревом сечении создается подвижность мочевого пузыря и следовательно уровень перитонизации может варьировать нижний край складки брюшины, прилегающей к мочевому пузырю, может подшиваться при надобности к передней стенке матки выше, закрывая поврежденные участки. Независимо от этого при ретровезикальном кесаревом сечении уровень перитонизации всегда находится выше уровня маточной раны, что является профилактикой перитонита — если происходит нагноение, оно ограничивается параметрием, который можно дренировать путем кольпотомии. Новым показанием к удалению матки являлось предложенное А.С. Слепых и М.А. Репиной маточное кровотечение в связи с коагулопатией потребления. Это чаще встречалось при позднем токсикозе беременных, приводящем к преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты (ПОНРП). В случаях ПОНРП, когда после чревосечения осмотр матки выявлял обширные кровоизлияния в ее мышцу (матка Кувелера), с указанной выше целью они рекомендовали производить удаление матки вместе с плодом, не производя предварительного кесарева сечения, так как плод в таких условиях погибал еще раньше.

Показания к надвлагалищной ампутации (или экстирпации) матки, производимые вслед за операцией кесарева сечения, были следующими: рак шейки матки; фибромиома матки, при которой показана ампутация или экстирпация

матки с учетом величины, топографии, осложнений и т. д.; разрывы матки, исключающие возможность зашивания; маточно-плацентарная апоплексия (матка Кувелера); истинное приращение плаценты; коагулопатия потребления (ДВС-синдром); в редких случаях массивная инфекция матки; атония матки, если двухсторонняя перевязка маточных сосудов не приводит к сокращению матки и(или) к остановке кровотечения; в редких случаях — значительные рубцовые сужения и деформации влагалища и шейки матки, которые делают невозможным сток лохий в послеродовом периоде. А.С. Слепых также занимался проблемой кесарева сечения при инфицированных родах. Алексей Семенович выяснял роль микрофлоры в возникновении послеоперационных воспалительных заболеваний. Производилось бактериологическое исследование околоплодных вод, взятых в момент вскрытия полости матки, и посевов со стенок матки, взятых после удаления плода и околоплодных вод. При анализе полученных данных бактериологического исследования околоплодных вод и посевов со стенок матки им были сделаны следующие выводы:

- 1) целостность плодного пузыря не предохраняет во всех случаях от попадания в полость плодного яйца бактериальной микрофлоры;
- 2) стерильность содержимого полости матки не исключает возможности возникновения в послеоперационном периоде различных воспалительных заболеваний половых органов;
- 3) наличие бактериальной микрофлоры в полости матки не делает неизбежным возникновение инфекционных послеоперационных осложнений.

Таким образом, А.С. Слепых считал, что рациональный метод абдоминального родоразрешения (кесарево сечение в нижнем маточном сегменте) надо сочетать с применением, помимо антибиотиков, и других средств повышающих защитные силы организма: гемотрансфузии во время операции, в дальнейшем парентеральное белковое питание, борьба с послеоперационным ацидозом, обезвоживанием, использование дезинтоксикационных средств. Своевременная оценка с точки зрения прогноза для плода различных осложнений беременности и родов, которые могут обусловить абдоминальное родоразрешение, позволит не допустить опозданий в производстве кесарева сечения, и операция будет выполнена при отсутствии инфекции в родовых путях женщины.

А.С. Слепых проводил морфологические и гистохимические исследования иссеченных маточных рубцов после кесарева сечения, и они пока-

зали, что маточный рубец потенциально всегда неполноценен. Однако рубец, расположенный в области нижнего маточного сегмента, оказывается более прочным в связи с тем, что в процессе родов этот отдел матки испытывает меньшую функциональную нагрузку. В связи с этим А.С. Слепых писал: «С течением времени после кесарева сечения прогрессирующий склероз в области рубца приводит к демускуляризации последнего, обуславливая его все большую неполноценность. В рубце, иссеченном из нижнего сегмента матки, выявлены те же закономерности, какие имеются в рубцах, взятых из тела матки. Рубец в теле матки чаще подвергается воздействию ворсин хориона, поскольку плацента чаще всего прикрепляется в этом отделе матки. Если же рубец находится в области нижнего сегмента матки, то ворсины хориона могут влиять на него в случае предлежания плаценты. Отсюда — акушерское будущее женщины, перенесшей корпоральное кесарево сечение всегда следует считать малоблагоприятным». [Слепых А.С. Абдоминальное родоразрешение. М., 1988]

А.С. Слепых выявил также две тенденции в решении вопроса родоразрешения женщин, перенесших ранее кесарево сечение. Одна из них заключается в обязательном производстве повторного кесарева сечения. Согласно второй, роды после бывшей операции являются допустимыми, а повторное хирургическое вмешательство следует производить только по обоснованным показаниям. Алексей Семенович также рекомендовал у женщин, перенесших консервативную миомэктомию, когда разрез матки проходит через все ее слои, родоразрешение путем абдоминального кесарева сечения. В монографии «Геморрагический шок в акушерстве» вышедшей в 1979 г., А.С. Слепых с соавторами обращал внимание на то, что «с самых ранних этапов интенсивной терапии, особенно у больных с тяжелыми формами позднего токсикоза и ПОНРП, должна проводиться профилактика и терапия ОПН путем раннего начала гемодилюции и введения диуретиков.

Значительное место в исследованиях А.С. Слепых занимали вопросы диагностики, лечения воспалительных заболеваний и их осложнений (перитонит, сепсис, острая почечная недостаточность). В монографии «Острая почечная недостаточность в акушерско-гинекологической практике» (А.С. Слепых, Б.Л. Кофман, В.П. Баскаков, 1977) подчеркивалось не только значение инфекции в развитии сепсиса, острой почечной недостаточности, но и рекомендована хирургическая тактика с удалением очага инфекции. Особое значение придавалось лечебным мероп-

риятиям при позднем токсикозе, бактериально-токсическом, геморрагическом и гемолитическом шоке в начальной стадии острой почечной недостаточности. В наши дни этот материал сохраняет свою ценность и интерес к нему. Алексей Семенович Слепых на базе гинекологической клиники создал единственный в Ленинграде септический гинекологический центр для лечения наиболее тяжелого контингента больных с септическим шоком, перитонитом, сепсисом.

Организация реанимационной службы, внедрение новых современных методов в лечении этих больных (гемосорбция, гемодиализ, гипербарическая оксигенация и др.), научные и методические разработки позволили значительно снизить летальность и вернуть к общественно-полезному труду многие тысячи больных. Это направление научных исследований было успешно продолжено сотрудниками кафедры. В 1988 г. была защищена докторская диссертация Д.Ф. Костючек на тему: «Особенности гнойно-септических осложнений после аборта (вопросы патогенеза, клиники, диагностики и лечения на современном этапе)». В дальнейшем материал нашел отражение в монографии «Гнойно-септическая инфекция в акушерско-гинекологической практике» (В.В. Абрамченко, Д.Ф. Костючек, Э.Д. Хаджиева, 2000).

За 10 лет существования гинекологической клиники под руководством А.С. Слепых прошли обучение в клинической ординатуре более 400 врачей акушеров-гинекологов, 122 врача на рабочих местах, врачей-интернов, 360 слушателей профессорско-преподавательского состава из различных городов и вузов страны.

Талантливый ученый, педагог и клиницист, Алексей Семенович Слепых воспитал много учеников и имел много последователей. Под его руководством выполнено 8 докторских и 22 кандидатские диссертации. Профессор А.С. Слепых был членом методической комиссии при ГУУЗЕ МЗ СССР, членом Проблемной Комиссии при Президиуме Ученого Совета МЗ РСФСР, членом правления Всесоюзного, Республиканского и Ленинградского научных обществ акушеров-гинекологов, председателем Областной ЛКК и Городской ЛКК по разбору материнской смертности.

Участвовал в отечественных и зарубежных симпозиумах, съездах, конференциях. Его лекции очень ценились студентами, и содержательность лекций была для него главным критерием оценки. Высокое профессиональное мастерство хирурга и акушера у А.С. Слепых сочеталось с глубоким участием к больным, добротой и чуткостью. Общался с сотрудниками просто и дос-

тупно, живо, с юмором, уважением. Умел ценить своих помощников. На стене кабинета Алексея Семеновича висели слова Гиппократовы, в которых было изложено его жизненное кредо — «Жизнь коротка, искусство бесконечно, возможность мимолетна, опыт обманчив, суждение трудно...» Любимым композитором Алексея Семеновича был П.И. Чайковский, любимая вещь — «Памяти Великого артиста» в исполнении Марио Ланца. Любимым поэтом был С. Есенин, стихи которого он прекрасно знал наизусть и блестяще декламировал их. В течение 20 лет собирал пластинки, помимо них А.С. Слепых также собирал географические карты, карты автомобильных дорог, альбомы ре-

продукций художников. А.С. Слепых очень любил путешествия на автомобиле по Алтаю, а во время переезда от Барнаула до Ленинграда он стал рыбаком и охотником.

Многолетняя плодотворная деятельность, высокая эрудиция ученого, педагога, разносторонняя талантливость, доброжелательное отношение к студентам, сотрудникам и всем окружающим заслужили глубокое уважение профессора А.С. Слепых. Достойной памятью Великому Учителю является гинекологическая клиника Санкт-Петербургской Медицинской Академии им. И.И. Мечникова с высоким профессиональным уровнем лечения больных, традициями и школой, созданной профессором Алексеем Семеновичем Слепых.



А.А. Сироткина

Юрист ООО «ЮСТ», магистр
частного права

РЕГУЛИРОВАНИЕ ОТНОШЕНИЙ ПО ОКАЗАНИЮ МЕДИЦИНСКИХ УСЛУГ: ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ И СПОСОБЫ ИХ РЕШЕНИЯ

Потребность человека в получении медицинской помощи существует на протяжении всей его жизни: медицинские услуги оказываются человеку при рождении, необходимость в их получении существует в течение всей жизни вплоть до смерти. Вместе с тем сегодня в России отношения, складывающиеся при получении медицинской помощи, остаются практически неурегулированными. На фоне общей эйфории, вызванной ратификацией Всеобщей декларации прав человека, принятием Конституции РФ, провозгласившей в качестве неотъемлемых прав человека право на охрану здоровья и медицинскую помощь, вступлением в силу Основ законодательства об охране здоровья граждан работа по разработке основных нормативных актов, касающихся отношений по оказанию медицинских услуг, в России практически не ведется.

Однако учитывая растущий интерес к порядку и условиям регламентации отношений по оказанию медицинских услуг, основаниям возложения ответственности на медицинских работников в случае оказания некачественной медицинской помощи, представляется важным рассмотреть, каким образом регулируются и защищаются сегодня рассматриваемые отношения, каковы тенденции изменения существующих регулятивных механизмов.

Нормативные акты, регулирующие деятельность по оказанию медицинских услуг

Конституция Российской Федерации вслед за Всеобщей декларацией прав человека отнесла к числу неотъемлемых прав и свобод человека право каждого на охрану здоровья и медицинскую помощь (статья 41 Конституции).

Оказание медицинских услуг также тесно связано с правом человека на жизнь, личную неприкосновенность, неприкосновенность частной жизни, личную и семейную тайну (статьи 20, 22, 23, 24 Конституции). При этом Конституция РФ гарантирует гражданам бесплатное оказание медицинской помощи в государственных и муниципальных учреждениях здравоохранения за счет средств соответствующего бюджета, страховых взносов, других поступлений (пункт 2 статьи 41 Конституции). Предоставленная гарантия вызывает большое количество споров как среди пациентов и медицинских организаций, так и среди юристов. До сих пор остается не решенным вопрос, каким образом следует квалифицировать «бесплатность» («безвозмездность») оказания медицинских услуг, каким образом реализовывать рассматриваемую конституционную гарантию.

Кроме того, статья 41 Конституции РФ предусматривает, что в Российской Федерации финансируются федеральные программы охраны и укрепления здоровья населения, принимаются меры по

развитию государственной, муниципальной частной систем здравоохранения, поощряется деятельность, способствующая укреплению здоровья человека, развитию физической культуры и спорта, экологическому и санитарно-эпидемиологическому благополучию населения. Вместе с тем объявленное Конституцией финансирование проводится в России ограниченно, односторонне, касается исключительно государственной системы здравоохранения. Объем денежных средств, направляемых на финансирование систем здравоохранения, не достаточно для удовлетворения их минимальных потребностей.

Важнейшим актом в сфере правового регулирования здравоохранения принято считать *Основы законодательства об охране здоровья граждан 1993 года* [1]. Основы устанавливают основные принципы охраны здоровья граждан, порядок организации охраны, права граждан в области охраны здоровья. Пациенту гарантируются права на выбор лечащего врача, отказ от медицинского вмешательства, которым корреспондируют обязанности медицинской организации по получению информированного добровольного согласия пациента на все виды медицинского вмешательства, возмещению ущерба в случае причинения вреда здоровью пациента. Именно в указанных правах и обязанностях проявляются конституционные права человека на жизнь и личную неприкосновенность. Институт врачебной тайны, в свою очередь, является одним из способов реализации права на неприкосновенность частной жизни и семейную тайну.

Принятие Основ явилось первым шагом на пути определения важности и социальной значимости такого нематериального блага человека, как здоровье, установления его особой сущности. Вместе с тем Основы законодательства об охране здоровья граждан носят декларативный характер; законодатель не предпринял попытки создать упорядоченную систему норм, регулирующих порядок распоряжения гражданами принадлежащими им правами и благами.

К числу *специальных законов*, тем или иным образом относящихся к регулированию отношений по оказанию медицинских услуг; следовало бы отнести Федеральные законы: «О медицинском страховании граждан РФ» № 1499-1 от 28.06.91 [2], «О психиатрической помощи и гарантиях прав граждан при ее оказании» № 3185-1 от 02.07.92 [3], «Об обязательном социальном страховании от несчастных случаев на производстве и профессиональных заболеваний» № 125-ФЗ от 24.07.98 [4]; «О предупреждении распространения в РФ заболевания, вызываемого вирусом имму-

нодефицита человека (ВИЧ-инфекции)» № 38-ФЗ от 30.03.95 [5]; «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения» № 52-ФЗ от 30.03.99 [6]; «О трансплантации органов и тканей человека» № 4180-1 от 22.12.92 [7]; «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней» № 157-ФЗ от 17.09.98 [8]. Специальные законы регулируют отношения лишь в некоторых областях здравоохранения и, как правило, имеют целью предоставление государственных социальных гарантий лицам, страдающим тяжелыми заболеваниями.

Вместе с тем отношения по оказанию медицинских услуг складываются, как правило, в сфере гражданского оборота и подразумевают заключение договора между пациентом и медицинской организацией (частнопрактикующим врачом), где роль государства хоть и не исключается, но значительно снижается.

Гражданский кодекс РФ содержит общее регулирование договора оказания медицинских услуг. Во-первых, статья 779 ГК относит рассматриваемый договор к числу договоров возмездного, т. е. не бесплатного, оказания услуг. При этом необходимо отметить, что подробного специального регулирования порядка заключения, расторжения и условий договора оказания услуг ГК не устанавливает.

Во-вторых, предоставление медицинского обслуживания коммерческими организациями осуществляется в рамках публичного договора, заключение которого обязательно для медицинских организаций (статья 426 ГК).

В третьих, наряду с выполнением регулятивной функции, ГК защищает неотъемлемые блага человека, к которым, в частности, относятся его жизнь и здоровье, личная неприкосновенность, личная и семейная тайна, неприкосновенность частной жизни (статья 150 ГК).

Федеральный закон «О защите прав потребителей» является специальным законом в сфере защиты прав приобретателей услуг. Он регулирует, в частности, отношения, возникающие между потребителями и исполнителями, при выполнении работ и оказании услуг, устанавливает права потребителей на приобретение работ и услуг надлежащего качества и безопасных для жизни и здоровья потребителей, а также определяет механизм реализации этих прав. Медицинские услуги автоматически попадают под действие указанного закона. Вместе с тем большинство его положений не учитывают специфику деятельности по оказанию медицинских услуг, например, особый объект воздействия — организм человека, а потому не могут быть применены к отношениям по оказанию медицинской помощи.

Пара слов о *Правилах предоставления платных медицинских услуг населению медицинскими учреждениями*. Правила утверждены Постановлением Правительства от 13.01.1996 № 27. На сегодняшний день это единственный документ, регламентирующий порядок и условия оказания медицинских услуг. При этом стоит отметить, что данный нормативный акт регулирует исключительно отношения между пациентом и медицинскими учреждениями, т. е. некоммерческими организациями. Недоумение вызывает то, что рассматриваемые Правила принимались во исполнение норм о публичном договоре и защите прав потребителей, а в качестве субъектов оказания медицинских услуг Правила называют учреждения, которые не могут выступать исполнителями в рамках публичного договора. Кроме того, Правила устанавливают нормы, относящиеся к оказанию платных медицинских услуг, оставляя в стороне регулирование случаев оказания медицинских услуг в рамках гарантированного объема бесплатной (для граждан) медицинской помощи¹.

Среди нормативных актов, регулирующих отношения в сфере здравоохранения, большой удельный вес имеют *ведомственные нормативные акты*, в частности акты Министерства здравоохранения РФ. Данное положение во многом объясняется существовавшей в России длительное время государственной плановой системой здравоохранения. Вместе с тем большинство ведомственных актов принято с нарушением процедуры их утверждения, противоречит федеральному законодательству и не удовлетворяет потребностям общества по регулированию отношений, связанных с оказанием медицинских услуг.

Немаловажную роль в регулировании отношений, возникающих на основании договора об оказании медицинских услуг, призваны играть нормы морали и нравственности. Они учитываются при составлении так называемых *Этических кодексов врачей*, которые, по сути, не являясь нормативно-правовыми документами, могут быть использованы для осуществления планомерного контроля за деятельностью врачей, их взаимоотношений с пациентами и качеством оказания медицинских услуг. Так, на международном уровне приняты Международ-

ный кодекс медицинской этики 1950 года (принят Всемирной Организацией Здравоохранения), Токийская декларация Всемирной Медицинской Ассоциации — «Руководящие принципы врачей» 1975 года, Принципы медицинской этики от 18.12.1982 (резолюция 37/194 37-й сессии Генеральной ассамблеи ООН), Европейская конвенция по биоэтике 1996 года (принята Парламентской Ассамблеей совета Европы). Развивается региональное законодательство. Американской Медицинской Ассоциацией приняты общие Правила медицинской этики.

Вместе с тем необходимо помнить, что указанные акты носят рекомендательный характер и не могут являться основой для вынесения судом решений по спорам, связанным с оказанием медицинских услуг.

Изучение существующего законодательства о здравоохранении позволяет прийти к выводу об отсутствии систематизации как общих норм, так и норм, касающихся регулирования договора оказания медицинских услуг. Такое непоследовательное и ограниченное правовое регулирование приводит к возникновению несогласованностей при заключении договоров оказания медицинских услуг, злоупотреблений как пациентами, так и медицинскими организациями предоставленными законом правами и существованию затяжных споров о качестве оказания медицинских услуг.

К числу основных проблем, возникающих при заключении и исполнении договоров оказания медицинских услуг, следовало бы отнести:

- установление предмета договора, регулирование вопросов оказания дополнительных услуг;
- отказ медицинской организации от заключения договора;
- вероятность принуждения пациентов к оплате медицинских услуг оказываемых в рамках программы ОМС;
- качество медицинской услуги.

Поскольку детальное изучение обозначенных вопросов требует всесторонней проработки, рассмотрим обозначенные проблемы в первом приближении.

Предмет договора. Договор оказания медицинских услуг заключается в письменной форме между пациентом и медицинской организацией (частнопрактикующим врачом). Следует отметить, что медицинская организация, а также ее работники должны иметь лицензию на право осуществления медицинской деятельности. Договор может быть также заключен не самим пациентом, а третьим лицом, например, организацией, в которой он работает, в пользу пациента. В любом случае получателем услуги может быть

¹ Попытки внести изменения в указанный нормативный акт не завершились успехом. Проект Постановления Правительства РФ создавал не лучшую, а гораздо худшую редакцию: предлагалось покупать медицинские услуги как вещи в магазине, была полная путаница кому и как оказываются услуги, как устанавливаются критерии качества медицинских услуг.

только гражданин, поскольку объектом воздействия является его организм.

Предметом договора оказания медицинских услуг являются действия или деятельность по оказанию медицинской помощи. Необходимо учитывать, что договор не может содержать указания на результат этой деятельности — излечение, поскольку специфика любой услуги заключается в том, что ее получатель пользуется услугой в процессе ее оказания, после ее оказания она не может быть перепродана другому лицу. В связи с этим, заключая договор с пациентом, медицинская организация должна указать в качестве его предмета лечение пациента и определить круг услуг, которые будут пациенту оказаны. При этом медицинским организациям может быть рекомендовано включать в договор как можно больший спектр услуг. Оказание услуги, не включенной в перечень, потребует получения дополнительного согласия пациента (ст. 32 Основ), что порой бывает достаточно сложным по причине нахождения его в бессознательном состоянии или необоснованного нежелания пациента продолжать лечение.

Кроме того, медицинская организация обязана информировать пациента (соответственно, получить подпись пациента) о возможных осложнениях, возникновение которых вероятно при оказании услуги.

Отказ от заключения и исполнения договора. По общему правилу никто не вправе принудить лицо к заключению договора. При этом в случае заключения договора оказания услуг, исполнитель по договору вправе отказаться от исполнения договора при условии полного возмещения убытков (статья 782 Гражданского кодекса).

Вместе с тем в сфере здравоохранения существуют некоторые ограничения свободы отказа от заключения и исполнения договора.

В первую очередь, речь идет об оказании медицинских услуг коммерческими организациями. Они должны осуществлять деятельность на основании так называемых «публичных договоров». В связи с этим законодатель устанавливает определенные требования к порядку и условиям заключения договора.

Во-первых, условия договора должны быть равными для всех потребителей, за исключением случаев установления льгот определенным категориям граждан¹. Во-вторых, потребитель вправе передать разногласия, возникшие при заключе-

нии договора, на рассмотрение суда. В-третьих, условия договора, противоречащие статье 426 ГК РФ, признаются ничтожными. В-четвертых, в случаях, предусмотренных законом, Правительство Российской Федерации может издавать правила, обязательные для сторон при заключении и исполнении публичных договоров (типовые договоры, положения и т. п.). Расторжение таких договоров по инициативе организации, оказывающей услугу, не допускается². Коммерческая медицинская организация вправе отказаться от оказания медицинских услуг и заключения публичного договора только в том случае, если у нее отсутствуют необходимые помещения, оборудование, специалисты или лицензия на осуществление специализированной медицинской помощи, необходимой пациенту.

Второй вопрос связан с оказанием медицинской помощи некоммерческими медицинскими организациями, в том числе медицинскими учреждениями. Требования об обязательном заключении договора к ним не применимы в силу специфики их правового статуса (некоммерческие организации). Ситуация не меняется в случае оказания медицинскими некоммерческими организациями медицинских услуг за плату, например, сверх программы ОМС. Таким образом, налицо пробел законодательства: обращаясь в медицинскую некоммерческую организацию, пациент не вправе рассчитывать на обязательное оказание ему медицинских услуг.

В-третьих, независимо от статуса медицинской организации существуют случаи обязательного оказания медицинской помощи. Основы законодательства об охране здоровья граждан определяют виды медико-социальной помощи, к которой в частности относятся: первичная и скорая медицинская помощь, специализированная медицинская помощь, оказываемая гражданам при заболеваниях, требующих специальных методов диагностики, лечения и использования сложных медицинских технологий (туберкулез, радиация, ВИЧ-инфекция).

Такие услуги 1) оказываются гражданам в рамках государственной социальной политики; 2) выгодоприобретателями являются определенные категории граждан (например, в зависимости от вида заболевания); 3) как правило, перечень таких услуг нормативно ограничен; 4) оплата услуг производится за счет средств бюджета и внебюджетных фондов; 5) исполнителями, как правило, выступают государственные учреждения и социальные службы; 6) услу-

¹ Следует учитывать, что льготы могут быть установлены лишь на основании нормативного акта: закона, указа Президента или постановления Правительства.

² На данное обстоятельство указал Конституционный Суд РФ: Определение от 06.06.2002 № 115-О.

ги предоставляются не на коммерческой основе; 7) отсутствует конкуренция при предоставлении услуг; 8) условия договора, а также обязанность сторон вступить в договор предусмотрены нормативно — правовыми актами, что полностью исключает свободу договора.

Представляется важным обратить внимание на то, что независимо от условий договора, специализации, если врач обязан оказать общую медицинскую помощь пациенту, но не оказал ее без уважительных причин, и если это повлекло по неосторожности причинение средней тяжести вреда здоровью больного, врач может быть привлечен к уголовной ответственности (статья 124 Уголовного кодекса РФ). Врач освобождается от ответственности лишь при наличии объективных причин, которые не позволили совершить необходимые медицинские действия. К ним в частности относятся непреодолимая сила (стихийное бедствие), крайняя необходимость (оказание помощи другому больному), болезнь самого работника [9].

Вопрос об оплате медицинских услуг, оказываемых государственными медицинскими учреждениями в рамках системы ОМС, сегодня является одним из самых болезненных вопросов. Дело в том, что обязательное медицинское страхование представляет собой абсолютно несбалансированную систему оказания медицинской помощи: при максимально широком гарантировании видов медицинских услуг [10], оказываемых в рамках ОМС, их финансирование чрезвычайно мало.

В подобной ситуации у врачей существует два юридически допустимых варианта поведения.

В первом случае врач оказывает медицинскую услугу в пределах имеющихся возможностей. При этом он оказывает общемедицинские услуги и не подпадает под уголовную ответственность и одновременно отказывается от договора оказания высокоспециализированных услуг (например, от проведения дорогостоящей операции) ввиду отсутствия необходимого оборудования и лекарственных средств. В подобной ситуации пациенту не может быть гарантирован качественный уровень оказания медицинских услуг, который мог бы быть достигнут при условии наличия требуемого материального обеспечения.

Второй вариант поведения сводится к заключению с пациентом дополнительного договора оказания медицинских услуг. Необходимо отметить, что заключение данного договора допускается при добровольном согласии пациента, без принуждения. Конечно, отсутствие достаточного финансирования само по себе принуждает пациента к заключению подобного договора, однако данное обстоятельство является не юридическим,

а экономическим фактором принуждения; медицинская организация не может нести ответственности за недостатки существующей системы ОМС. Пациент доплачивает (за государство и страховые фонды!) сумму, необходимую для проведения качественного лечения. Данная сумма, как правило, не включает дополнительного вознаграждения медицинского персонала, поскольку, по сути, является доплатой в рамках системы ОМС. В подобной ситуации возможны злоупотребления со стороны медицинского персонала в части завышения требуемых сумм, что является предметом отдельного юридического исследования. Вместе с тем необходимо оформление подобных договоров в письменном виде; при возникновении спора о качестве медицинской услуги договор будет являться одним из доказательств.

Оказание медицинских услуг сверх системы ОМС допускается. Здесь медицинская организация вправе устанавливать рыночные цены оказываемых медицинских услуг с учетом необходимых расходов и вознаграждения.

Четвертая проблема, требующая внимательного изучения, — **качество медицинской услуги.**

Экономическое понятие качества характеризует данное свойство услуги как соответствие стандартам, техническим условиям, а также индивидуальным запросам заказчиков (пациентов) [11]. Общие нормативные требования к качеству содержатся в статье 309 ГК РФ, которая предусматривает обязанность сторон по надлежащему исполнению обязательства в соответствии с его условиями и требованиями закона, иных правовых актов, а при отсутствии таких условий и требований — в соответствии с обычаями делового оборота или иными обычно предъявляемыми требованиями.

Вместе с тем важно учитывать факторы, оказывающие влияние на качество медицинской услуги как объективные (наличие определенных достижений медицинской науки, физиологические и анатомические особенности организма пациента и т. д.), так и субъективные (владение врачом определенными знаниями, навыками и умениями; наличие необходимого медицинского оборудования и медикаментов). Оценка качества медицинской услуги, достигнутого результата зависит, в том числе, от показателей жизнедеятельности человека. «Состояние здоровья человека может быть установлено на основании личных (субъективных) ощущений конкретного человека в совокупности с данными клинического обследования, с учетом пола, возраста, социальных, климатических, географических и метеорологических условий, в которых живет или временно находится человек» [12].

Изучение вопроса о регулировании качества медицинских услуг в РФ приводит к неутешительным выводам. Правительством РФ утвержден перечень работ и услуг, подлежащих обязательной сертификации (Постановление № 1013 от 13.08.97) [13]. К числу сертифицируемых услуг медицинские услуги не относятся. Отсутствуют законодательно урегулированные стандарты оказания медицинской помощи. Существующие медицинские стандарты разрабатываются отдельными научно-исследовательскими институтами, в некоторых случаях одобряются комитетами здравоохранения администраций субъектов РФ¹. Естественно, что данные акты не являются нормативными и, следовательно, общеобязательными для субъектов оказания медицинских услуг.

Одним из выходов в сложившейся ситуации является установление в договоре по инициативе сторон повышенных требований к качеству медицинской услуги. В данном случае условие о качестве становится существенным условием договора, обязательным для сторон, нарушение которого влечет серьезные юридические последствия, в частности возмещение убытков. Вместе с тем пациент, как правило, не имеет специальных познаний в медицинской сфере и потому установить адекватные требования к качеству может исключительно медицинская организация. Установление таких требований защитит как пациента, так и медицинскую организацию при

рассмотрении споров о качестве оказанных медицинских услуг: необходимо будет доказать факт надлежащего/не надлежащего исполнения медицинскими условиями договора.

Особенностью условия о качестве оказания медицинских услуг выступает соблюдение пациентом обязанности по сообщению сведений о состоянии здоровья, перенесенных заболеваниях, аллергических реакциях на препараты. В противном случае увеличивается риск непредставления гражданину качественной медицинской помощи. При этом сокращается число оснований для удовлетворения иска пациента о возмещении убытков, причиненных в результате некачественного оказания медицинских услуг.

Литература

1. Ведомости СНД и ВС РФ, 19.08.1993, № 33, ст. 1318; Собрание законодательства РФ, № 10, 09.03.1998, ст. 1143; 20.12.1999, № 51, ст. 6289; 04.12.2000, № 49, ст. 4740.
2. Ведомости СНД и ВС РСФСР, 04.07.1991, № 27, ст. 920; 29.04.1993, № 17, ст. 602; Собрание законодательства РФ, 03.06.2002, № 22, ст. 2026.
3. Ведомости СНД и ВС РФ, 20.08.1992, № 33, ст. 1913; Собрание законодательства РФ, 27.07.1998, № 30, ст. 3613; 29.07.2002, № 30, ст. 3033.
4. Собрание законодательства РФ, 03.08.1998, № 31, ст. 3803; 07.01.2002, № 1 (ч. 1), ст. 2; 02.12.2002, № 48, ст. 4737.
5. Собрание законодательства РФ, 19.08.1996, № 34, ст. 4027; 20.01.1997, № 3, ст. 352; 14.08.2000, № 33, ст. 334; 03.04.1995, № 14, ст. 1212.
6. Собрание законодательства РФ, 05.04.1999, № 14, ст. 1650; 07.01.2002, № 1 (ч. 1), ст. 2.
7. Ведомости СНД и ВС РФ, 14.01.1993, № 2, ст. 62; Собрание законодательства РФ, 26.06.2000, № 26, ст. 2738.
8. Собрание законодательства РФ, 21.09.1998, № 38, ст. 4736; 14.08.2000, № 33, ст. 3348.
9. Комментарий к уголовному кодексу РФ. Под ред. Ю. И. Скуратова. — М, ИнфраМ-НОРМА, 1996. — С. 280
10. Раздел 3 Постановления Правительства РФ от 11.09.1998 № 1096 (ред. от 24.07.2001) «Об утверждении программы государственных гарантий оказания гражданам РФ бесплатной медицинской помощи».
11. Кротов М.И. Указ. Соч. — С. 50
12. Малеина М.Н. Личные неимущественные права граждан. М. 2001. С. 76
13. Собрание законодательства РФ, 18.08.1997, № 33, ст. 3899

¹ Принятие медицинских стандартов на законодательном уровне позволит упростить контроль за качеством оказываемых услуг. Мнение о том, что стандартизация неприменима ввиду наличия у каждого человека определенных особенностей организма, необоснованно, поскольку стандартизация означает не всестороннее регулирование, а создание определенного алгоритма лечения. Отступления от данного алгоритма допустимы с учетом выявленных особенностей организма конкретного пациента.

С.В. Филимонов

Санкт-Петербургский
государственный медицинский
университет им. акад. И.П. Павлова;
Общество православных врачей
Санкт-Петербурга

**ВЗГЛЯДЫ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ РАЗЛИЧНЫХ
РЕЛИГИОЗНЫХ КОНФЕССИЙ НА ВОПРОСЫ
КОНТРАЦЕПЦИИ И СУПРУЖЕСКИЕ ОТНОШЕНИЯ**

■ С современных позиций биомедицинской этики и высокого профессионализма врачам-гинекологам следует учитывать в своей клинической практике большое разнообразие мнений среди представителей различных конфессий по вопросу контрацепции и реализации личностного и целостного акта супружеской любви.

■ **Ключевые слова:** контрацепция, супружеские отношения, секс, иудаизм, мусульманство, христианство, католичество, православие

Ушедший XX век, особенно вторая его половина, поставил под угрозу институт семьи. Либерализация сексуальных отношений отрыв родителей от ответственности, связанной с деторождением, распространение аборт, широкая пропаганда противозачаточных средств, рост случаев добровольной стерилизации привели в целом к снижению рождаемости [6].

Манипулирование супружеским актом в его личностной объективности и целостности, когда находит свое выражение только психологически эмоциональная, а не детородная сторона или он носит характер только физиологического совоплощения, а не эмоционально-духовного союза — основной вид современных взаимоотношений между половыми партнерами.

Нас заинтересовал вопрос: какие указания на супружеские отношения содержатся в материалах медико-социальных доктрин различных религиозных конфессий.

Наиболее разработанным вопрос предохранения от беременности оказался у представителей иудаизма.

Вопрос о допустимости с точки зрения иудаизма тех или иных противозачаточных средств является сложным. Это связано с установлениями иудаизма, обуславливающими супружеские взаимоотношения [2, 3, 12]. В частности, это относится к «законам ниды» (ритуальной чистоты женщины), достаточно сложным и скрупулезно-детализированным в религиозном законодательстве [11]. Основные принципы таковы:

1. Еврейская супружеская пара, соблюдающая религиозные предписания относительно брака, воздерживается от близости в течение первых 12 дней месячного цикла или более, если менструальное кровотечение длится более пяти дней, так как основной принцип состоит здесь в том, что после полного окончания менструации должно пройти еще 7 «чистых от кровотечения» дней.

2. Любые признаки кровотечения, даже ничтожно малые, если они имеют источником эндометрий (внутренний слой матки) и вызваны колебаниями гормональной системы, создают для женщины статус «ниды» с последующим соблюдением процесса очищения, как это описано выше. Если кровотечение вызвано механическим повреждением тканей, то эта кровь не считается менструальной, обуславливающей статус «нида». В ситуации, когда у женщины нет кровотечения, как при беременности, так и при климактерическом прекращении менструаций с возрастом — она более не становится «нида», и интимные отношения разрешены.

3. Следствием этих законов, разделяющих мужа и жену в интимном плане на 2 недели каждый месяц, является, в частности, как сохранение сексуального влечения между супругами на много лет, так и увеличение вероятности зачатия. Однако они же могут быть иногда источником проблем. А именно, если женщина имеет относительно короткий месячный цикл, например, 24 дня, то супружеская пара может оказаться бездетной, поскольку интимные отношения между супругами могут прийти на пери-

од, когда зачатие невозможно. В таких случаях необходима медицинская помощь. Она может выражаться, например, в гормонотерапии для продления цикла и отсрочки овуляции (в случае, если эти гормоны не вызывают выделения крови в середине цикла) [12].

Кроме законов «ниды», подход иудаизма, относящийся к сфере интимных отношений, основывается на основе трех принципов происхождения человека по Торе [9].

1. Предписание Торы о семейной жизни состоит из двух слов: «плодитесь» и «размножайтесь» — «пру у-рву» (Берешит/Бытие 1:28). Чтобы исполнить повеление «плодитесь», достаточно иметь одного ребенка. Но рождение одного ребенка еще не обеспечивает «умножения» рода, Тора ведь говорит «...и размножайтесь», то есть предписывает иметь много детей. Ответственность за исполнение данной заповеди лежит на мужчине. Тора считает, что женщина естественно склонна к тому, чтобы иметь детей, поэтому не накладывается на нее особой обязанности в этом вопросе (кроме того, чтобы позволить мужу ее исполнить). Таким образом, любое число детей является желательным. Однако, что касается обязательного «нижнего предела» для исполнения этой заповеди, существует несколько подходов. Школа великого Гилеля придерживалась того мнения, что достаточно родить одного мальчика и одну девочку. (Такому варианту отдавалось предпочтение между двумя детьми одного пола, так как в этом случае супруги внесли более «полноценный» вклад в воспроизведение населения). Есть мнение, что троих детей для минимального выполнения заповеди в любом случае достаточно, но другое мнение говорит, что обязательно надо иметь и сыновей и дочерей. В этом случае отец, у которого уже есть, например, несколько сыновей, все еще не исполнил заповеди полностью, пока у него не появилась дочь.

2. Половая близость в иудаизме отнюдь не рассматривается исключительно как средство продолжения рода. Библейский принцип «она-та» (Шмот/Исход 21:10) — «она не должна лишаться пищи, одежды и супружеского сожития» — утверждает право женщины на получение удовлетворения от интимной жизни, а предоставить это — прямая обязанность мужчины! Это принципиальное положение иудаизма было сформулировано за три тысячи лет до «сексуальной революции» в западном обществе.

3. Третий принцип основывается на запрете «излияния семени на землю» (впустую). Это положение опирается на библейское повествование об Онане, которого Бог наказал за то, что,

женившись на вдове своего брата, он, «когда входил к ней, ронял семя на землю, чтобы не дать потомства брату своему» (Берешит/Бытие 38:8-10). На этом основании, а также ввиду того, что заповедь «пру у-рву» — «плодитесь и размножайтесь» — является прежде всего обязанностью мужчины, были сформулированы законы, запрещающие прерванное половое сношение, а также средства, при которых семя «изливается наружу».

В соответствии с вышеуказанным отношение к разным средствам контрацепции в иудействе неоднозначно.

Стерилизация. Необратимая стерилизация, кроме того, что она противоречит принципу «плодитесь и размножайтесь», приравнивается к нанесению увечья и поэтому запрещается. Она может быть допущена только в случае абсолютной медицинской необходимости.

Предохранение по циклу (расчет дней). В принципе, этот метод допустим, поскольку он вообще не предполагает вмешательства в сам половой акт. Проблема, однако, может возникнуть в ситуации, когда сочетание этого метода с соблюдением периода «ниды» может означать полное воздержание от половой близости. Поэтому реально этим методом зачастую невозможно воспользоваться. Кроме того, даже если это не приводит к полному воздержанию, то резкое сокращение периода интимной жизни, которое является следствием этого метода, может вызывать напряженность в семье и тем самым неблагоприятно отразиться на ее жизни вообще.

Презерватив. Пользование презервативом запрещается. Вообще, все мужские противозачаточные средства крайне нежелательны, поскольку исполнение заповеди «пру у-рву» возлагается именно на мужчину. Только в самых исключительных случаях, например, когда беременность является опасной для здоровья женщины, а по каким-то медицинским причинам использование ни одного из женских противозачаточных средств невозможно и не будет возможно, презерватив может быть разрешен. Здесь обязательна консультация с раввином, являющимся специалистом в данном вопросе.

Колпачок. Наряду с применением противозачаточных таблеток, это наиболее приемлемое противозачаточное средство у традиционных евреев. Он не мешает нормальной половой близости, а всего лишь закрывает доступ спермы к матке, предотвращая тем самым оплодотворение яйцеклетки. Это средство не разрушает сперму. Однако поскольку он препятствует проникновению спермы в матку, есть немало галахических авторитетов, которые возражают против него. Хотя другие соглашаются с тем, что при необхо-

димости применения противозачаточных средств это наилучший выбор, тем более что он применяется не мужчиной, а женщиной.

ВМК (внутриматочные контрацептивы). Эти средства находятся на том же уровне приемлемости, что и «колпачок». При этом ВМК также вызывают множество разногласий. По мнению большинства ученых, механизм действия ВМК состоит в том, что они предотвращают прикрепление к стенке матки уже оплодотворенной яйцеклетки, а есть мнения, что это может явиться серьезным аргументом для возражения против их применения. С другой стороны, они не препятствуют нормальному половому акту, и это может быть доводом к их разрешению.

Оральные гормональные контрацептивы. Использование для контрацепции оральных противозачаточных средств, которые не вызывают необратимых изменений детородной функции, считается большинством раввинов наиболее допустимым средством для женщин в ситуации, когда само предотвращение беременности разрешено. Эти средства не мешают половой близости, и излияние семени происходит естественным путем без его уничтожения. Однако при применении этих препаратов возможны различные осложнения для женщины и ее будущего потомства. Кроме того, их использование может вызвать кровотечение, при котором женщина будет находиться в состоянии «нида» длительное время.

Таблетки типа «на следующие утро». Применение таблеток типа «на следующее утро» и «провоцирование менструации» является существенной проблемой, так как эти методы тесно связаны с провоцированием раннего выкидыша. Они могут разрешаться исключительно при условии жизненно важной необходимости для женщины, которой прочие виды противозачаточных средств и мер противопоказаны.

В Коране проблемы секса и любви трактуются реалистически. Секс создан Аллахом как единственный способ воспроизводства человеческого рода в ряду других Его созданий: «...И создали Мы вас парами». Любовь мужчины и женщины друг к другу не есть чувство, возникающее из случайной прихоти, мимолетного каприза людей. Любовь дана Аллахом как необходимая часть сексуальных отношений мужчины и женщины: «... устроил между вами любовь и милость» (Коран 30:21) [4].

Следовательно, с исламской точки зрения, сексуальное чувство мужчины к женщине, и наоборот, коренится в конституции человеческой природы, и в то же время есть орудие Божьего промысла. Иными словами, Ислам вобрал

в себя понимание секса как явления, обладающего онтологическим статусом в жизни человека, бытие которого без секса невозможно.

При этом в рамках исламского вероучения секс трактуется еще телеологически: секс не только самодостаточен, секс также есть цель. Он не только средство самореализации человека в его земной жизни. Секс есть также средство проявления трансцендентной силы, Воли Аллаха. Секс в Исламе рассматривается как проекция потустороннего, трансцендентного в посюстороннем, земном бытии человека.

О чувстве любви в Коране говорится как о явлении, прямо связанном с сексом, половыми отношениями мужчины и женщины. Статус любви и секса в Исламе качественно повышен. Если до возникновения Ислама араб просто любил и реализовывал себя в сексе, как ел, дышал и пил, то в рамках Ислама мусульманин осознавал еще и сакральное (священное) значение переживаемого им чувства любви и совершаемого полового акта с женщиной. Любовь и секс в Исламе оказались внутри объемного, трехмерного пространства: мужчина, женщина, и, свыше, Аллах. Соответственно, в Исламе секс в широком смысле, как весь разнообразный спектр взаимоотношений между мужчиной и женщиной, может реализоваться двумя взаимодополняющими друг друга путями. Во-первых, в виде чувственной страсти между мужчиной и женщиной, как половое влечение их друг к другу для удовлетворения их половых потребностей. Во-вторых, в виде чувства симпатии и расположенности духовного характера, позволяющего вызвать между мужчиной и женщиной любовь. Как и секс, любовь в Исламе стала рассматриваться как явление трансцендентного, божественного происхождения, не подчиняющееся сознанию, воле и капризам человека, если он оказался влюбленным [5].

В Исламе любовь рассматривается как необходимое условие полноценной реализации сексуальных отношений мужчины и женщины.

Необходимым условием физической близости является обоюдное достижение удовлетворения мужем и женой. Общепринятое мнение мусульман, что физическая близость должна удовлетворить не только мужчину, но и женщину. Если она, сойдясь с мужчиной, будет находиться в возбужденном состоянии, а мужчина, удовлетворившись, встанет, то это скажется на ней отрицательно. Такое несовпадение вызывает охлаждение чувств вплоть до отвращения.

Право женщины на полноценное удовлетворение ее сексуальных потребностей нашло и теоретическое обоснование у Имама аль-Газали.

Он писал: «Муж должен совокупляться с супругой минимум один раз в четыре дня, исходя из того, что у него могут быть четыре жены. Частота близости с женой можно увеличивать и уменьшать, согласно ее потребности в этом, исходя из необходимости обеспечить ее супружескую верность. Обеспечение супружеской верности — обязанность мужа. Если он не сможет удовлетворить ее сексуальные потребности, то это подвергнет опасности ее супружескую верность» [5].

Ислам, таким образом, рассматривает женщину не просто как орудие удовлетворения сексуальных потребностей мужчины, но также как полноправного субъекта сексуальных отношений с признанием ее права на полное удовлетворение ее сексуальной потребности.

Итоги вышеизложенного рассмотрения любви и секса в рамках Ислама можно сформулировать в следующих положениях: любовь и секс в Исламе рассматриваются как явления не только самодостаточные, то есть как сущностные атрибуты бытия человека, но и как реализация трансцендентной силы, Воли Аллаха; любовь и секс между мужчиной и женщиной угодны Аллаху; Коран и Сунна Пророка Мухаммада высказываются в пользу симметрии прав и обязанностей мужчины и женщины в любви и сексе; Ислам однозначно осуждает все виды «нетрадиционной сексуальной ориентации», исходя из необходимости защиты семьи, основной функцией которой является воспроизводство человеческого рода, что является целью Божьего замысла.

Использование противозачаточных средства в мусульманстве имеет свои особенности. Исламские богословы считают, что их применение, «предпочтительней, чем избавление от нежелательной беременности с помощью аборта и поэтому использование современных контрацептивов вполне допустимо с точки зрения мусульманской морали» [8].

2000 лет христиане всего мира выступают против неестественных или искусственных способов контроля над рождаемостью как серьезных нарушений Божьего закона. Но сегодня контрацепция широко распространена, и ее мораль редко подвергается сомнению. Немногие представляют себе, что до 1930 года не было ни одной деноминации христианских верующих, которая одобряла бы использование контрацептивов.

В 1930 году англиканские епископы на Ламбетской конференции Церкви Англии, отказываясь от своего собственного исторического осуждения контрацепции, одобрили использование контрацептивных методов для женатых

пар. В 1931 году Федеральный Совет Церквей в США (предвестник национального Совета Церквей) также дал одобрение, но отметил, что использование контрацептивов может стать причиной сексуальной распушенности. Его решение было подвергнуто критике другими христианскими лидерами, которые предупреждали о пагубных последствиях, несомненно повлияющих на христианские семьи и общество.

К 60-м годам позиции радикально изменились. В 1971 году ограничительные законы подвергались сомнению в случаях открытой раздачи контрацептивов на территории колледжей. Верховный Суд США постановил, что то, что было законно для женатых людей, должно быть законно и для неженатых. После этого правительству, начавшему заниматься «планированием семьи», то есть рекламой и распространением контрацептивов и финансовой поддержкой таких организаций, как Планирование Семьи из налоговых средств, не было оказано никакого значительного сопротивления. После 1973 года вовлечение правительства в эту сферу включало в себя услуги аборт.

Заповедь Бога: «Плодитесь и размножайтесь» и крик Евы: «Приобрела я человека от Господа» ясно провозглашают Разум Божий в Его Божественном Откровении и радость и благодарность за дар человеческой жизни. В Священном Писании нет даже намека на то, что супружеские пары могут делать себя бесплодными с помощью искусственных средств. В Писании жизнь — всегда дар Бога, и дети — благословение от Господина жизни. Дети желанны, они делают семью благоденствующей и государство сильным.

Католические священники считают подлинной задачей, чтобы в научном плане выработать методы, которые в полной мере способствовали бы реализации личностного и целостного акта супружеской любви, соединенного с ответственным отношением к проблеме деторождения; чтобы в воспитательном плане помочь супружеским парам осознать ритмы и богатство собственной сексуальности и репродуктивной способности, дабы их супружеская сексуальная жизнь могла бы реализовываться личностным образом, этически правильно и серьезно с медицинской точки зрения. Прежде всего супругам следует помнить, что действие ряда средств может быть и абортным. С точки зрения католической этики выписывать противозачаточные средства не входит в функцию врача, задача которого лечить болезни или предупреждать их. Долг врача здесь виден в информировании опасности для здоровья применения противозачаточных средств, поэтому выписывать их объективно недопустимо.

«Врач сможет и должен будет выписать лекарство, рекомендуемое как противозачаточное средство, только в том случае, когда оно предназначено для терапевтических целей, таких как лечение дисфункций (например, поликистоза яичников)» [7].

Представители Русской Православной Церкви считают, «что некоторые из противозачаточных средств фактически обладают абортным действием, искусственно прерывая на самых ранних стадиях жизнь эмбриона, а посему к их употреблению применимы суждения, относящиеся к аборту. Другие же средства, которые не связаны с пресечением уже зачатой жизни, к аборту ни в какой степени приравнять нельзя. Определяя отношение к неабортивным средствам контрацепции, христианским супругам следует помнить, что продолжение человеческого рода является одной из основных целей богоустановленного брачного союза. Намеренный отказ от рождения детей из эгоистических побуждений обесценивает брак и является несомненным грехом» [10].

Вместе с тем супруги несут ответственность перед Богом за каждого зачатого ребенка. Одним из путей реализации ответственного отношения к рождению незапланированных детей является воздержание от половых отношений на определенное время. Впрочем, необходимо помнить слова апостола Павла, обращенные к христианским супругам: «Не уклоняйтесь друг от друга, разве по согласию, на время, для упражнения в посте и молитве, а потом опять будьте вместе, чтобы не искушал вас сатана невоздержанием вашим» (1 Кор. 7. 5) [1]. «Очевидно, что решения в этой области супруги должны принимать по обоюдному согласию, прибегая к совету духовника. Последнему же надлежит с пастырской осмотрительностью принимать во внимание конкретные условия жизни супружеской пары, их возраст, здоровье, степень духовной зрелости и многие другие обстоятельства, различая тех, кто может «вместить» высокие требования воздержания, от тех, кому это не «дано» (Мф. 19. 11), и заботясь, прежде всего, о сохранении и укреплении семьи» [10].

В Русской Православной Церкви вопрос семейных отношений и контрацепции решается

сугубо индивидуально с каждой супружеской парой. Так, главной определяющей ценностью для православной церкви является незыблемость и устойчивость семьи. Поэтому Священный Синод Русской Православной Церкви в определении от 28 декабря 1998 года указал священникам, несущим духовническое служение, на «недопустимость принуждения или склонения пасомых, вопреки их воле, к ... отказу от супружеской жизни в браке», а также напомнил пастырям о необходимости «соблюдения особого целомудрия и особой пастырской осторожности при обсуждении с пасомыми вопросов, связанных с теми или иными аспектами их семейной жизни» [10].

Таким образом, в каждой религиозной конфессии вопрос контрацепции решается по-своему, от полной свободы выбора в мусульманстве, до полного запрета в католичестве. Более индивидуально и гибко вопрос контрацепции решается в православии. Врачам-гинекологам следует учитывать в своей клинической практике такое разнообразие мнений среди представителей различных конфессий.

Литература

1. Библия. Книги Священного Писания Ветхого и Нового завета. — М., 1989. — С. 1346.
2. Валенсен Жорж. Кошерный секс. (Евреи и секс). — М.: «Крон-пресс», 2000.
3. Ефимова О. Иудаизм и этические проблемы биоэтики. Иерусалим: «Мана-хаим», 2001. — 82 С.
4. Коран. М.: «Управление внешних связей мусульманских организаций СССР». — 1992. — Т. 2 — С. 1169.
5. Любовь и секс в исламе. — М., 2003. — С. 1–2.
6. Силуанова И.В. Этика врачевания. Современная медицина и православие. — М., 2001. — С. 97–127.
7. Сгреча Э., Тамбоне В. Этика ответственности деторождения и контрацепция // Биоэтика. Учебник. — М.: Библийско-богословский институт Св. Ап. Андрея, 2002. — С. 209–224.
8. Социально-этические проблемы вспомогательных репродуктивных технологий (круглый стол в МГНЦ РАМН) // Журнал «9 месяцев», 2001. — июль-август, № 7–8. — С. 3–29.
9. Тора.
10. Юбилейный Архиерейский Собор Русской Православной Церкви 13–16 августа 2000 г. Сборник докладов и документов (главы X–XII). — СПб., 2000. — С. 192–200.
11. Элиягу Мордехай. Кицур Дархей Тахора. Пути чистоты. Законы ниды и чистоты семейных отношений. «Всемирный центр чистоты еврейской семьи» и «Мосдот Раби Давид у-Моше». — Иерусалим, 1992.
12. Jewish Values in Health and Medicine. Edited by Rabbi Levi Meier. University Press of America. Lanham, MD. 1995.



К АВТОРАМ ЖУРНАЛЬНЫХ ПУБЛИКАЦИЙ

При рассмотрении полученных авторских материалов Журнал руководствуется «Едиными требованиями к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» (International committee of medical journal editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Ann Intern Med 1997;126:36-47. <http://www.mediasphera.aha.ru/recom/trebov.htm>)

В Журнале печатаются ранее не опубликованные работы по профилю Журнала. **Множественные и дублирующие публикации** — это публикации статьи, материалы которой во многом совпадают с уже однажды опубликованными. Журнал не рассматривает работы, результаты которых по большей части уже были опубликованы или описаны в статьях, представленных или принятых для публикации в другие печатные или электронные средства массовой информации. Представляя статью, автор должен всегда ставить редакцию в известность обо всех представлениях (направлениях) этой статьи в печать и о предыдущих публикациях, которые могут рассматриваться как множественные или дублирующие публикации той же самой или очень близкой работы. Автор должен уведомить редакцию о том, содержит ли статья уже опубликованные материалы. В таком случае в новой статье должны иметься ссылки на предыдущую. Копии таких материалов должны прилагаться к представляемой статье, чтобы дать редакции возможность принять решение, как поступить в данной ситуации.

Не принимаются к печати статьи, представляющие собой отдельные этапы незавершенных исследований, а также статьи с нарушением Правил и норм гуманного обращения с объектами исследований.

Представление рукописи в журнал. Отправляйте 2 экземпляра рукописи в конверте из плотной бумаги, при необходимости помещая статью и рисунки между листами картона, чтобы предупредить повреждение фотографий во время пересылки. Фотографии, слайды, негативы и рисунки, выполненные на прозрачной пленке, помещайте в отдельный конверт из плотной бумаги.

Представляя рукопись на дискетах, авторы должны записывать на дискету только конечную версию рукописи и дать файлу понятное название.

К статье приложите **сопроводительное письмо**, подписанное всеми соавторами. Оно должно содержать: 1) информацию о предшествовавших или повторных публикациях или о представлении в другой журнал любой части этой работы (см. выше); 2) заявление о финансовых или других взаимоотношениях, которые могут привести к «конфликту интересов» (см. ниже); 3) заявление о том, что статья прочитана и одобрена всеми авторами, что все требования к авторству соблюдены (см. «Единые требования...») и что все авторы уверены, что рукопись отражает действительно проделанную работу; 4) имя, адрес и телефонный номер автора, ответственного за корреспонденцию и за связь с другими авторами по вопросам, касающимся переработки, исправления и окончательного одобрения пробного оттиска. В письме должна быть представлена любая другая информация, которая может быть полезна редакции. Например, к какому типу публикуемых в данном журнале статей относится представляемая рукопись (см. рубрикатор Журнала), согласен ли автор(ы) оплатить стоимость воспроизведения цветных иллюстраций.

К рукописи необходимо прилагать все разрешения на воспроизведение уже опубликованного материала, использование иллюстраций или сообщение информации по которой можно установить личность людей, представленных на фотографиях, а также на указание фамилий лиц, внесших вклад в данную работу.

Рукопись должна иметь направление от учреждения, где выполнялась работа.

Структура статей. Заглавие должно быть кратким (не более 120 знаков), точно отражающим содержание статьи. Под заглавием помещаются инициалы и фамилии авторов, затем указываются полное название учреждения, город и почтовый индекс. Перед текстом статьи помещаются **резюме (до 400 знаков)**. Резюме не требуется при публикации рецензий, отчетов о конференциях, информации фармацевтических

фирм. В статье целесообразно соблюдать следующий порядок изложения: заглавие, авторы, учреждение, резюме. Под резюме помещается подзаголовок «Ключевые слова», а после него — **от 3 до 10 ключевых слов** или коротких фраз, которые будут способствовать правильному перекрестному индексированию статьи и могут быть опубликованы вместе с резюме. Используйте термины из списка медицинских предметных заголовков (*Medical Subject Headings*), приведенного в *Index Medicus*. Если в этом списке еще отсутствуют подходящие обозначения для недавно введенных терминов, подберите наиболее близкие из имеющихся, далее — введение, изложение основного материала, заключение, литература, резюме на английском языке. Для оригинальных исследований — введение, методика, результаты исследования, обсуждение результатов, литература, резюме на английском языке. На отдельных страницах представляются таблицы, рисунки и подписи к рисункам. В разделе «методика» обязательно указываются сведения о статистической обработке экспериментального или клинического материала. Не допускаются сокращения слов, кроме принятых комитетом стандартов. Единицы измерения даются в соответствии с Международной системой единиц СИ. Фамилии иностранных авторов, цитируемые в тексте рукописи, приводятся в оригинальной транскрипции. На поля следует выносить номера рисунков, таблиц, особые знаки.

Титульная страница. Титульная страница должна содержать: 1) название статьи, которое должно быть кратким, но информативным; 2) сведения об авторах (публикуется): фамилию и инициалы каждого автора с указанием высшей из имеющихся у него ученых степеней (званий) и членства в различных обществах, почтовый адрес с индексом, телефон, факс, e-mail, http (если имеется); 3) название отдела (отделения) и учреждения, в котором выполнялась данная работа; 4) отказы от каких-либо прав, если таковые имеются; 5) фамилию и адрес автора, ответственного за ведение переписки, связанной со статьей; 6) фамилию и адрес автора, которому следует направлять запросы на отписки, или сообщение о том, что отписки авторами высылаются не будут; 7) источник (и) финансирования в форме грантов, оборудования, лекарств или всего этого вместе.

Объем рукописей. Объем рукописи обзора не должен превышать 25 страниц машинописного текста через 2 интервала, 12 кеглем (включая таблицы, список литературы, подписи к рисункам и резюме на английском языке), поля не

менее 25 мм. Нумеруйте страницы последовательно, начиная с титульной. Объем рукописи статьи экспериментального характера не должен превышать 15 страниц машинописного текста; кратких сообщений (писем в редакцию) — 7 страниц; отчетов о конференциях — 3 страниц; рецензий на книги — 3 страниц; лекций для врачей — 15 страниц.

Используйте колонтитул — сокращенный заголовок и нумерация страниц, содержащий не более 40 знаков (считая буквы и проемы), для помещения вверху или внизу всех страниц статьи в журнале.

Иллюстрации. Число рисунков не должно превышать 5. Фотоснимки должны быть отпечатаны на белой глянцевой бумаге, присылаются в двух экземплярах, один из них без надписей и цифр. На обороте рисунков необходимо указать карандашом фамилии авторов и статьи. В подписях под рисунками должны быть сделаны объяснения значений всех кривых, букв, цифр и прочих условных обозначений. Все графы в таблицах должны иметь заголовки. Сокращения слов в таблицах не допускается. Повторять одни и те же данные в тексте, на рисунках и в таблицах не следует.

Литература. Список литературы должен представлять полное библиографическое описание цитируемых работ в соответствии с ГОСТом 7.1-84. Если число авторов превышает четыре, приводятся первые три, затем пишется и др. Фамилии и инициалы авторов в алфавитном порядке, сначала русского, затем латинского алфавита, полное название статьи, знак //, стандартное сокращенное название журнала, год, том, номер, первая и последняя страницы. Вся информация о выходных данных издания отделяется точками. Сокращения для обозначения тома — Т., для номера — №, для страниц — С. В англоязычном варианте: том — Vol., номер — N, страницы — P. Например: Шабанов П.Д. Дофаминергическая система мозга и эффекты психостимуляторов // Обзоры по клин. фармакол. и лек. тер. 2001. — Т. 1. — № 1. — С. 12–20. Монография, руководство: авторы, название книги, место издания, издательство, год. Например: Шабанов П. Д. Руководство по наркологии. СПб.: Лань, 1999. Глава в книге: авторы, полное название, знак// название главы, знак /, фамилии редакторов, место издания, издательство, год, первая и последняя страницы. Например: Лебедев А.А. Поведенческие эффекты алапиды // Эмоциональное поведение / Под ред. Е. С. Петрова. СПб.: Питер, 2000. — С. 56–78. Цитирование

в тексте дается в прямых скобках на номер работы в списке литературы. Не следует включать в список литературы диссертации. Необходимо, чтобы цитируемые источники соответствовали списку литературы.

Оформление. Рукописи предоставляются в редакцию в двух экземплярах с электронной копией на диске 3,5" в редакторах, совместимых с Word for Windows версии 6.0 или 7.0. При наборе используйте шрифт Times New Roman стандартный 12 кегль, для таблиц 8 кегль, для подписей к рисункам 10 кегль. Рисунки, схемы, фотографии должны быть представлены в расчете на печать в черно-белом виде или уровнями серого в точечных форматах tiff (300-600 dpi), bmp, или в векторных форматах Word for Windows (wmf), Corel Draw (cdr). При оформлении графических материалов учитывайте размеры печатного поля Журнала. Масштаб 1:1.

Статья должна быть подписана всеми авторами. В конце статьи следует указать полностью имя, отчество, фамилию авторов, служебный и домашний адрес, телефон, факс, e-mail. Следует указать фамилию автора, с которым будет вестись переписка.

Рецензирование. Статьи, поступившие в редакцию, обязательно рецензируются. Если у ре-

цензента возникают вопросы, статья возвращается на доработку. Датой поступления статьи считается дата получения редакцией окончательного варианта статьи. Редакция оставляет за собой право внесения редакторских изменений в текст, не искажающих смысла статьи.

Авторское право. Авторское право на конкретную статью принадлежит авторам статьи. За издательством остается право на оформление и издание Журнала. При перепечатке статьи или ее части ссылка на Журнал обязательна.

При представлении рукописи (будь то статья или письмо) авторы несут ответственность за раскрытие своих финансовых и других конфликтных интересов, способных оказать влияние на их работу. В рукописи должны быть упомянуты все лица и организации, оказавшие финансовую поддержку (в виде грантов, оборудования, лекарств или всего этого вместе), а также другое финансовое или личное участие.

Адрес редакции: 198152, Санкт-Петербург, Автовская, ул., 17 (офис 5А). ООО «Издательство Н-Л», редакция журнала «Журнал акушерства и женских болезней»[®].

Тел./факс: (812) 184-97-51. e-mail: nl@n-l.ru

ПОЛИТИКА ЖУРНАЛА «ЖУРНАЛЪ АКУШЕРСТВА И ЖЕНСКИХЪ БОЛЕЗНЕЙ[®]» В ОТНОШЕНИИ ФОРМИРОВАНИЯ ПОРТФЕЛЯ ИЗДАНИЯ И РАЗМЕЩЕНИЯ ИНФОРМАЦИОННЫХ МАТЕРИАЛОВ

Дата введения в действие: 1 февраля 2002 года

Срок действия: постоянно

УТВЕРЖДАЮ

Главный редактор, академик



Э.К. Айламазян

Генеральный директор ООО «Издательство Н-Л»



И.Г. Родин

Настоящая политика определяет правила формирования портфеля «Журнала акушерства и женских болезней». Правила формирования портфеля «Журнала акушерства и женских болезней» должны обеспечивать равноправное отношение ко всем, кого они затрагивают: авторам журнальных публикаций, редакционной коллегии, рецензентам, рекламодателям, сотрудникам редакции.

Данная политика принимается в целях обеспечения устойчивого финансового состояния издания, строгого соблюдения ценовой политики в отношении материалов рекламного характера.

Материалом рекламного характера признается распространяемая в любой форме, с помощью любых средств информация о физическом или юридическом лице, товарах, идеях и начинаниях (реклам-

ная информация), предназначенная для неопределенного круга лиц, формирующая или поддерживающая интерес к этим физическому, юридическому лицу, товарам, идеям и начинаниям и способствующая реализации товаров, идей и начинаний.

Глава 1. Ст. 2 Федерального закона «О рекламе» от 14.06.1995

Материалы рекламного характера могут быть размещены на страницах издания только на платной основе в соответствии с действующим на данный момент прайс-листом.

«Журнал акушерства и женских болезней» гарантирует равные условия всем фирмам-производителям лекарственных препаратов, медицинского оборудования и изделий медицинского назначения в отношении размещения информационных материалов на своих страницах.

ПОДПИСНОЙ КУПОН

серия «Ex libris «ЖУРНАЛЪ АКУШЕРСТВА И ЖЕНСКИХЪ БОЛѢЗНЕЙ»

Ф.И.О. _____

Место работы _____

Адрес работы (почтовый индекс, адрес) _____

Рабочий телефон (код города, номер) _____

Прошу оформить подписку на следующие издания:

Название	Цена руб.	Кол-во экз.
Бактериальный вагиноз. <i>Е. Ф. Кира</i>	150,0	
Методические материалы по диагностике, лечению и профилактике наиболее распространенных инфекций, передаваемых половым путем: Науч.-практ. пособие. <i>А. М. Савичева, Е. В. Соколовский, М. Домейка и др.</i>	132,0	
Пrenатальная диагностика в акушерстве: современное состояние, методы, перспективы: Метод. пособие. <i>В. С. Баранов, Т. В. Кузнецова, В. Г. Вахарловский</i>	99,0	
Эндометрионидная болезнь. <i>В. П. Баскаков, Ю. В. Цвелев, Е. Ф. Кира</i>	220,0	
Внутриматочная искусственная инсеминация. Донорство спермы: Метод. пособие. <i>В. С. Корсак, В. Г. Вахарловский, Э. В. Исакова и др.</i>	48,0	
Гормональная и иммуноориентированная терапия генитального эндометриоза: Метод. пособие. <i>В. С. Корсак, С. А. Сельков, М. А. Тарасова</i>	48,0	
Диагностика и лечение опухолей яичника: Пособие для врачей. <i>А. Ф. Урманчеева, Г. Ф. Кутушева</i>	48,0	
Железодефицитная анемия беременных: Пособие для врачей. <i>А. А. Полянин, М. А. Тарасова, О. Н. Аржанова, и др.</i>	48,0	
Кольпоскопия: Учеб. пособие. <i>Э. К. Айламазян, О. О. Орлова, Е. А. Михнина</i>	36,9	
Невынашивание беременности. Этиопатогенез, диагностика, клиника и лечение: Учеб. пособие. <i>Н. Г. Кошелева, О. Н. Аржанова, Т. А. Плужникова и др.</i>	66,0	
Оценка кардиотокограммы при беременности и в родах: Пособие для врачей. <i>А. А. Полянин, И. Ю. Коган, Н. Г. Павлова</i>	48,0	
Плацентарная недостаточность: диагностика и лечение: Учеб. пособие. <i>О. Н. Аржанова, Н. Г. Кошелева, Г. Л. Громыко и др.</i>	48,0	
Подготовка пациентов и порядок проведения экстракорпорального оплодотворения. Ведение ранних сроков беременности после ЭКО: Метод. рекомендации. <i>В. С. Корсак, Э. В. Исакова, Б. А. Каменецкий, А. А. Кирсанов</i>	48,0	
Пролапс тазовых органов у женщин. Пособие для врачей. <i>М. Ю. Коршунов, Е. И. Сазыкина</i>	44,0	
Репродуктивное здоровье женщины в спорте: Пособие для врачей. <i>Э. К. Айламазян, Д. А. Ниаури, Т. А. Евдокимова и др.</i>	48,0	
Стрессовое недержание мочи у женщин. Пособие для врачей. <i>М. Ю. Коршунов, И. В. Кузьмин, Е. И. Сазыкина</i>	44,0	
Хламидийная инфекция в акушерстве и гинекологии (диагностика, клиника, лечение): Метод. пособие. <i>А. М. Савичева, М. А. Башмакова, Н. Г. Кошелева и др.</i>	48,0	
Эндотелиальная дисфункция при гестозе. Патогенез, генетическая предрасположенность, диагностика и профилактика. Метод. пособие. <i>Е. В. Мозговая, О. В. Малышева, Т. Э. Иващенко и др.</i>	44,0	

Оплата заказа произведена почтовым переводом № _____ от _____
на сумму (прописью) _____

Копию документа об оплате прилагаю.

Порядок подписки на книги

1. Переведите в адрес редакции «ЖУРНАЛЪ АКУШЕРСТВА И ЖЕНСКИХЪ БОЛѢЗНЕЙ» соответствующую сумму почтовым переводом: 198152, Санкт-Петербург, Автовская ул., 17 (офис 5А), ООО «Издательство Н-Л».

Назначение перевода: Подписка на книги серии «Ex libris «ЖУРНАЛЪ АКУШЕРСТВА И ЖЕНСКИХЪ БОЛѢЗНЕЙ» (Буровой М. В.).

2. Заполните купон и вместе с квитанцией почтового перевода перешлите в адрес редакции.

Минимальная сумма подписки — 100 руб.

Отдел распространения: (812) 184-97-51(50) e-mail: nl@n-l.ru

ПОДПИСНОЙ КУПОН

ЖУРНАЛЪ АКУШЕРСТВА
И
ЖЕНСКИХ БОЛЕЗНЕЙ

Прошу оформить подписку на «Журнал акушерства и женских болезней»
на второе полугодие 2004 года

Количество экземпляров _____

Ф. И. О. _____

Организация (место работы, учебы) _____

Почтовый адрес _____

Телефон _____ Факс _____

К купону прилагается квитанция почтового перевода _____ от _____ (дата)

на сумму (прописью) _____

Порядок подписки на второе полугодие 2004 года

1. Переведите в адрес редакции «Журнала акушерства и женских болезней[®]» соответствующую сумму почтовым переводом:
198152, Санкт-Петербург, Автовская ул., 17 (офис 5А), ООО «Издательство Н-Л»
Назначение перевода: подписка на «Журнал акушерства и женских болезней» на второе полугодие 2004 года. (Буровой М. В.)
Отдел распространения:
(812) 184-97-51 (50);
e-mail: nl@n-l.ru
2. Заполните купон и вместе с квитанцией почтового перевода пришлите в редакцию.
3. Правила подписки через агентство «Роспечать» (Объединенный каталог).
Индекс издания 38497, 83016.
4. Стоимость подписки на второе полугодие 2004 года (2 номера) через редакцию.
 - 440 рублей для индивидуальных подписчиков РФ;
 - 660 рублей для организаций РФ.

«Журнал акушерства и женских болезней»
198152, Санкт-Петербург,
Автовская ул., 17, офис 5А
тел./факс: (812) 184-97-51 (50)
e-mail: nl@n-l.ru
<http://www.jowd.ru>

Сведения об издании: объем 80-140 с., формат А4, периодичность – ежеквартально