

ISSN 1684-0461

ЖУРНАЛЪ АКУШЕРСТВА
И
ЖЕНСКИХЪ БОЛѢЗНЕЙ



ТОМ LIII
ВЫПУСК 4
2004

2004 том LIII
выпуск 4

Рецензируемый
научно-практический
журнал

Основан в 1887 году
в Санкт-Петербурге

ISSN 1560-4780

Abbreviated key title: *Z. akus. gen. bolezni* (1887)
Органъ акушерско-гинекологическо-
го общества Санкт-Петербурга
1887—1935

Вновь утверждён 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. gen. bolezni (1997, Print)

Издатель
ООО «Издательство Н-Л»
Ежеквартальное издание

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

Журнал реферруется РЖ ВИННИТ

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

Римская копия греческой
статуи работы Праксителя,
Рим. Национальный музей.

ЖУРНАЛЪ АКУШЕРСТВА И ЖЕНСКИХЪ БОЛѢЗНЕЙ



■ АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

- Айламазян Э.К., Репина М.А., Тарасова М.А., Коган И.Ю.
**Материнская смертность в Северо-Западном регионе
Российской Федерации: причины, пути снижения** 3
- Костючек Д.Ф., Аничков Н.М., Печеникова В.А.
Аденомиоз как факультативный фактор риска рака матки 11

■ ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Зайнулина М.С.
**К вопросу о патогенетических механизмах
преждевременной отслойки нормально расположенной
плаценты** 19
- Шипицына Е.В., Оржесковская Е.А., Бабкина К.А., Савичева А.М.,
Микая Н.А., Орлова О.О., Юркова И.К.
**Определение вирусной нагрузки и статуса ДНК
вируса папилломы человека 16 типа методом ПЦР
в реальном времени** 26
- Семенов И.А., Павлова Н.Г., Ниаури Д.А., Джемлиханова Л.Х.
**Особенности кровотока матки и яичников
при диффузной форме аденомиоза** 33
- Морозова А.В., Матыенко И.В., Новикова Л.Н.
**Частота инфицирования и заболеваемость детей
при выявлении уреоплазм у матерей** 38
- Малаховская Е.А., Зайнулина М.С.
**Доноры оксида азота в терапии гестоза: влияние
на состояние эндотелия и гемодинамику в функциональной
системе мать-плацента-плод** 42
- Ширшова Н.Ю., Шипицына Е.В., Савичева А.М., Полянин А.А.
**Особенности микрофлоры гениталий у женщин
с эндоцервицитом** 47
- Урманчеева А.Ф., Михайлюк Г.И., Ульрих Е.А.
**Заместительная гормональная терапия в реабилитации
больных раком эндометрия после радикального лечения** 53
- Радзинский В.Е., Запертова Е.Ю.
**Прогестеронообусловленные изменения
провоспалительных цитокинов при привычном
невынашивании беременности** 59

■ КЛИНИЧЕСКИЕ ЛЕКЦИИ

- Минкевич К.В., Яковлев В.Г., Кучерявенко А.Н.
**Подходы к диагностике и консервативному лечению
папилломавирусной инфекции** 62

■ ОБЗОРЫ

- Зазерская И.Е., Кузнецова Л.В.
**Заместительная гормональная терапия в профилактике
и лечении постменопаузального остеопороза** 69
- Кондрина Е.Ф., Пономаренко Г.Н.
**Лазеротерапия хронических воспалительных заболеваний
придатков матки** 76

ДИСКУССИИ

Атласов В.О., Комаревцева Л.Н.

- О юридической ответственности акушеров-гинекологов за профессиональные правонарушения** 82

КАЗУИСТИКА

Субботин В.М., Давидов М.И.

- Редкие осложнения внутриматочной контрацепции с формированием инородных тел брюшной полости и мочевого пузыря** 86

РЕЦЕНЗИИ

Цвелев Ю.В. **Ургентная гинекология (практическое руководство для врачей) / Ю.В. Цвелев, В.Ф. Беженарь, И.В. Берлев** – СПб.: ООО «Издательство Фолиант». – 2004. – 384 с. – 1000 экз. – ISBN 5-93929-099-X (в пер.)

89

ИЗ ИСТОРИИ МЕДИЦИНЫ

Абашин В.Г., Цвелев Ю.В.

- Учредитель «Воспитательных домов для приносных детей и гофшпиталей для бедных родильниц» (К 300-летию со дня рождения Ивана Ивановича Бецкого)** 93

НЕКРОЛОГ

- Профессор Леонид Андреевич Суслопаров: 11.02.1933–20.03.2004** 100

ВЫ СПРАШИВАЕТЕ

- Систематизированный порядковый указатель статей, опубликованных в «Журнале акушерства и женских болезней» в томе LIII, 2004 год** 102

- Алфавитный именной указатель том LIII, 2004 год** 105

- Правила для авторов** 106

- Политика журнала** 109

Редакционная коллегия

акад. РАМН, засл. деят. науки РФ, проф. Э.К. Айламалян (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. Белыва;
проф. Ю.А. Гуркин;
проф. И.И. Евсикова;
проф. Е.Ф. Кира;
чл.-корр. РАМН, проф. В.И. Красносельский;
акад. РАМН, проф. В.И. Кулаков;
засл. деят. науки РФ, проф. В.В. Понис;
акад. РАМН, проф. Г.М. Савельева;
проф. Г.А. Савилов;
проф. М.А. Тарасова

Редакционный совет

Абашин В.Г. (С-Петербург)
Абрамченко В.В. (С-Петербург)
Аржанова О.Н. (С-Петербург)
Баранов А.И. (Архангельск)
Гайдуков С.Н. (С-Петербург)
Константинова Н.Н. (С-Петербург)
Костючек Д.Ф. (С-Петербург)
Исаური Д.А. (С-Петербург)
Никонов Б.Н. (С-Петербург)
Павлова Н.Г. (С-Петербург)
Радвинский В.Е. (Москва)
Савинова А.М. (С-Петербург)
Сельков С.А. (С-Петербург)
Сметник В.П. (Москва)
Урманцева А.Ф. (С-Петербург)
Ярославский В.К. (С-Петербург)

Редакция

Родни И.Г. (ген. директор)
Бурина М.В. (руководитель РНО)
Камнева О.Д. (корректор)
Карманова В.Л. (верстка)

Адрес редакции

198152, Россия, Санкт-Петербург,
Антоновский ул., 17, Office 1A
+7 (812) 384-97-51
e-mail: nls@nls.ru
http://www.jawb.ru
(ISSN 1683-9366, Online)

Журнал зарегистрирован Государственным комитетом РФ по печати № 016187 от 21 июля 1997 г.

Регистрируется по подписке
Индекс издания
по каталогу агентства «Роспечать»
38 497, 83 016

Перевод на различные национальные материалы, содержащиеся в настоящем издании, допускается только с письменной разрешения редакции
Ссылка на: **ЖУРНАЛ АКУШЕРСТВА И ЖЕНСКИХ БОЛЕЗНЕЙ**

Тираж 999 экз. Цена свободная
Формат 60×90¹/₂, Уд. вес. л. 14,0
Отпечатано с типовых установочных
ООО «Издательство Н-Л» и ООО «Стиль»

© ООО «Издательство Н-Л»



**Э.К. Айламазян¹,
М.А. Репина², М.А. Тарасова¹,
И.Ю. Коган¹**

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

²Медицинская академия
последипломного образования,
Санкт-Петербург

МАТЕРИНСКАЯ СМЕРТНОСТЬ В СЕВЕРО-ЗАПАДНОМ РЕГИОНЕ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ: ПРИЧИНЫ, ПУТИ СНИЖЕНИЯ

■ Представлен анализ структуры и причин материнской смертности в Северо-Западном регионе Российской Федерации.

Показатель материнской смертности в разных областях региона подвержен значительным колебаниям и составляет от 8,9 до 62,7 на 100 000 живорожденных. Отличается структура смертности: в областях с высоким показателем материнской смертности ее основными причинами являются аборт и кровотечения.

Обсуждены резервы снижения материнской смертности, связанные с устранением упущений в наблюдении и лечении беременных, рождении и родильниц, женщин репродуктивного возраста в целом.

■ **Ключевые слова:** материнская смертность; Северо-Западный регион РФ

В Северо-Западном федеральном округе (СЗФО) рождается около 9% всех новорожденных в Российской Федерации: в последние годы их абсолютное число ежегодно составляло 109 806–125 297 (2000–2002 гг.). В СЗФО регистрируются более низкие по сравнению с общероссийскими показатели младенческой и материнской смертности (МС). В 2002 г. показатель младенческой смертности в СЗФО составил 11,0 на 1000 родившихся живыми, материнской смертности 27,9 на 100 000 детей, родившихся живыми. В то же время по отдельным областям СЗФО показатель материнской смертности подвержен значительным колебаниям. В 2003 г. наиболее низким он был в Республике Коми (8,9) и Санкт-Петербурге (14,1), наиболее высоким — в Новгородской области (62,7 на 100 000 живорожденных).

Неоднородна и структура материнской смертности. По данным последних 5–7 лет одной из ведущих ее причин почти в половине областей (Республика Карелия, Калининградская, Псковская, Ленинградская области) остается аборт. Также значима роль кровотечений при беременности и во время родов: на их долю приходится фактически треть всех случаев материнской смертности в Республике Коми, Новгородской, Псковской и Калининградской областях. Среди других причин наиболее частыми являются: гестоз (Архангельская область), заболевания, не связанные с беременностью и родами (Санкт-Петербург, Мурманская, Ленинградская области), эктопическая беременность (табл. 1).

Анализ материнской смертности от аборта свидетельствует о ее несомненной зависимости от двух факторов — качества работы службы планирования семьи и частоты прерывания беременности по социальным показаниям. В ряде регионов прослеживается взаимозависимость между низкой частотой позднего аборта по социальным и медицинским показаниям и высокой летальностью от аборта. Так, в Псковской области наблюдается наивысший в регионе показатель материнской смертности, связанной с абортом (14,3 на 100 000), и самый низкий процент позднего аборта в медицинском учреждении (0,4%). Напротив, в Архангельской области, несмотря на высокую частоту абортов (табл. 2), регистрируется низкая материнская смертность. Частота позднего аборта по социальным показаниям в Архан-

Таблица 1

Ведущие причины материнской смертности в областях Северо-Западного региона РФ

Область	Показатель МС на 100 000 живорожденных	Основные причины МС
Ленинградская область*	25,9	Аборт, экстрагенитальные заболевания
Республика Коми*	27,2	Кровотечения
Санкт-Петербург*	32,9	Экстрагенитальные заболевания, сепсис
Новгородская область*	46,8	Кровотечения
Псковская область*	47,8	Аборт, кровотечения
Мурманская область**	49,8	Экстрагенитальные заболевания
Архангельская область***	24,0	Гестоз
Калининградская область****	29,0	Кровотечения, аборт
Республика Карелия***	34,6	Аборт, экстрагенитальные заболевания

* — данные за 1997–2003 гг.;

** — данные за 1999–2001 гг. и 2003 гг.;

*** — данные за 1997–2001 гг.;

**** — данные за 1998–2001 гг.

Таблица 2

Материнская смертность от аборта в Северо-Западном регионе РФ

Область	Показатель МС на 100 000 живорожденных	Аборт на 1000 женщин фертильного возраста	Поздний аборт, % от общего числа	Аборт 2003 г. к аборту 1997 г., %
Мурманская область**	3,1	40,2	4,4	-19,1
Санкт-Петербург*	3,6	38,2	3,8	-30,5
Республика Коми*	4,1	52,0	3,5	-32,1
Новгородская область*	7,4	56,0	2,0	-31,9
Ленинградская область*	8,2	53,0	3,1	-12,6
Псковская область*	14,3	41,0	0,4	-22,4
Архангельская область***	1,6	63,9	4,8	-7,0
Калининградская область****	7,8	65,4	1,9	-23,0
Республика Карелия***	12,7	56,4	0,9	-2,5

* **, ***, **** — обозначения соответствуют табл. 1.

гельской области составляет почти 5%, т. е. более чем в 10 раз превышает этот показатель в Псковской области. Наиболее низкий показатель материнской смертности от аборта в Мурманской области также сочетается с высокой частотой позднего аборта в медицинском учреждении (4,4%).

Кровотечения при беременности и во время родов являются еще одной ведущей причиной материнской смертности как в РФ в целом, так и почти в половине областей СЗФО. Проблема акушерских кровотечений нередко связана с неточным учетом кровопотери, который проводится «на глазок», без оценки потерь в белье и перевязочном материале. Это обстоятельство предопределяет недооценку общей кровопотери, ведет к запаздыванию лечебных мероприятий, включая оперативное вмешательство и

трансфузионно-инфузионное лечение. К проблеме добавляются неудовлетворительное обеспечение стационаров препаратами крови, инфузионными средами, низкое качество анестезиологической помощи, неготовность к лечению тяжелых нарушений гемостаза и другие факторы.

По данным различных областей СЗФО кровотечения осложняют 1,5–3,2% родов. Этот показатель включает все осложнения, сопровождающиеся патологической кровопотерей: предлежание плаценты, преждевременную отслойку нормально расположенной плаценты, осложненное течение послеродового и раннего послеродового периода, родовой травматизм. Вызывает вопросы более чем 2-кратное отличие регистрируемой частоты кровотечений в отдельных областях. Очевидно, что низкий про-

цент акушерских кровотечений скорее связан с недооценкой патологической кровопотери в родах, чем с хорошей профилактикой этого осложнения. Неслучайно наименьшая частота кровотечений при беременности и во время родов (1,5–1,9%), отмеченная в Новгородской и Псковской областях, сочетается с высоким показателем связанной с ними материнской смертности, который достигает 14,8–16,7 на 100 000 живорожденных (табл. 3).

Регистрация частоты кровотечений не соответствует проценту внутриматочных вмешательств в последовом и раннем послеродовом периодах, который превышает частоту кровотечений от всех причин в 2,5 и даже 6,5 раз (достигая 13%!). Если более чем 2-кратное превышение показателя частоты внутриматочных вмешательств относительно частоты кровотечений еще можно объяснить необходимостью ручного обследования, например, при наличии рубца на матке или другими причинами, то большее несоответствие этих показателей лишь подтверждает сомнения в правильности регистрации патологической кровопотери во время родов независимо от ее причины.

Известно, что акушерские кровотечения нередко являются заключительным этапом осложненного и/или неправильного ведения беременности и родов, следствием несвоевременного выявления и неправильного ведения тяжелых форм гестоза (в том числе преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты), нерационального применения родостимулирующих средств, ускорением периода изгнания с

помощью грубых манипуляций, способствующих как родовому травматизму, так и гипотонии матки.

При анализе частоты акушерских осложнений хорошо прослеживаются различия в тактике ведения родов в регионах СЗФО. Например, частота аномалий родовой деятельности составляет 6,5–9,5% в Санкт-Петербурге, Ленинградской, Калининградской, Новгородской и 19–23% — в Мурманской и Архангельской областях, т. е. отличается более чем в два раза. Это обстоятельство может свидетельствовать о разных подходах к диагностике данного осложнения родов и, следовательно, о принципиальных различиях тактики их ведения на отдельных территориях. Данный вывод подтверждают и значительные колебания частоты операции кесарева сечения — от 11% в Псковской, Архангельской областях до 21–22% в Республике Коми. При этом не наблюдается зависимости между высокой частотой оперативного родоразрешения и низкой перинатальной смертностью.

При небольшом числе случаев материнской смертности ее структура является недостаточно информативным показателем качества акушерской помощи в области, регионе. Поэтому целесообразно введение показателя летальности, т. е. учета числа погибших на 1000 случаев аналогичного осложнения, зарегистрированного на территории. Сбои в учете истинной частоты акушерских кровотечений, недостаточное внимание к оценке кровопотери в родах, нарушения рационального алгоритма врачебной помощи при

Таблица 3

Кровотечения при беременности и во время родов и связанная с ними материнская смертность в Северо-Западном регионе РФ

Область	Материнская смертность на 100 000 живорожденных	Летальность на 1000 случаев кровотечений	Осложнение беременности и родов кровотечением, %	Ручное отделение плаценты, %	Ручное обследование полости матки, %
Санкт-Петербург*	2,4	0,9	2,5	2,9	2,6
Ленинградская область*	4,7	2,6	1,8	1,3	2,7
Мурманская область**	6,2	2,0	3,2	Нет данных	
Республика Коми*	8,2	2,9	2,8	Нет данных	
Новгородская область*	14,8	9,8	1,5	2,1	2,7
Псковская область*	16,7	8,6	1,9	2,3	2,9
Республика Карелия***	3,1	7,5	2,2	Нет данных	
Архангельская область****	3,2	1,2	2,6	1,8	3,7
Калининградская область*****	9,7	5,6	1,7	1,3	11,5

* — данные за 1997–2003 гг.;

** — данные за 1999–2001 гг. и 2003 г.;

*** — данные за 1999 г.;

**** — данные за 1997–2001 гг.;

***** — данные за 1998–2001 гг.

Таблица 4

Материнская смертность от осложнений анестезии в Северо-Западном регионе РФ

Область	Показатель МС на 100000 живорожденных	Осложнения анестезии в структуре материнской смертности, %
Санкт-Петербург*	1,20	3,6
Ленинградская область*	1,20	4,5
Республика Коми*	1,36	5,0
Новгородская область*	2,46	5,3
Мурманская область*	3,11	6,2
Псковская область*	4,78	10,0
Республика Карелия**	6,28	18,2

* — данные за 1997–2003 гг.;

** — данные за 1997–2001 гг.

этом осложнении непосредственно влияют на рост материнской смертности. Так, в Новгородской, Псковской, Калининградской областях на фоне низкого показателя частоты акушерских кровотечений отмечена не только наиболее высокая материнская смертность, но и наиболее высокий показатель летальности (табл. 3).

Таким образом, в отдельных областях СЗФО резко отличаются подходы к учету кровопотери во время родов и диагнозу кровотечения; различна и недостаточно отработана тактика ведения последового и раннего послеродового периодов; во многих областях не отработаны принципы лечения акушерских кровотечений.

Акушерские кровотечения, гестоз, оперативное родоразрешение — это состояния и ситуации, при которых очень важна роль анестезиологической службы. Но именно эти состояния сопровождаются наибольшим числом анестезиологических ошибок. Летальные исходы от осложнений анестезиологического пособия зарегистрированы в большинстве областей. Наиболее высокий показатель материнской смертности, связанной с анестезиологическими ошибками, наблюдался в Псковской области (4,78 на 100 000 родов) и в Республике Карелия (6,28 на 100 000 родов) (табл. 4).

Типичными осложнениями при анестезиологических пособиях являются ранения подключичных сосудов и легких с развитием гемоторакса, пневмоторакса, неудачные повторные попытки интубации трахеи с развитием острой гипоксии и остановкой сердца. Нередко наблюдается запоздалая диагностика указанных осложнений или даже отсутствие диагноза повреждения, недооценка тяжести последствий анестезиологических осложнений и неадекватная помощь при их возникновении, а также транспортировка и перетранспортировка больных без достаточных оснований.

Следует также отметить, что регистрация дефектов, ошибок анестезиологического пособия как непосредственных причин смерти происходит реже, чем они встречаются. В комплексе факторов, влияющих на необратимость состояния больной, как правило, на первый план выступают акушерские причины, тогда как неудачи анестезиологической службы редко относят к фатальным.

Аналогичная ситуация отмечена и в других регионах Российской Федерации. По данным О.Г. Фроловой (1997), доля женщин, умерших от осложнений анестезии и реанимации, высока и не имеет тенденции к снижению.

Гестоз — еще одна из ведущих причин материнской смертности. За 1998–2002 гг. в РФ показатель материнской смертности от гестоза вырос с 4,13 до 5,22 на 100 000 живорожденных детей. Соответственно увеличилась доля гестоза в структуре материнской смертности с 9,4 до 15,6%. Колебания этого показателя по регионам составляет от 6–8 до 29,6% [1]. В то же время в ряде регионов СЗФО материнская смертность от гестоза за этот период либо отсутствовала (Ленинградская, Псковская области, Республика Карелия), либо была значительно ниже средней российской (Новгородская область, Санкт-Петербург).

Очевидно, что материнская смертность от гестоза во многом зависит от своевременности распознавания его тяжести и правильного выбора врачебной тактики. Оценить качество врачебной помощи помогает показатель летальности от этого осложнения (табл. 5) при условии согласованных единых алгоритмов диагноза гестоза и оценки его тяжести. Отсутствие отработанных алгоритмов способствует значительным колебаниям частоты диагноза гестоза на разных территориях (табл. 5), а неудачно составленная учетная форма «Сведения о медицинской по-

Таблица 5

Материнская смертность от гестоза в Северо-Западном регионе РФ

Область	Показатель МС на 100 000 живорожденных	Летальность на 1000 случаев гестоза	Гестоз, % к числу родов
Ленинградская область*	Нет	Нет	16,0
Псковская область*	Нет	Нет	11,6
Новгородская область*	2,5	0,1	17,5
Санкт-Петербург*	2,8	0,1	26,0
Республика Коми*	4,1	0,3	13,1
Мурманская область**	6,2	0,3	21,0
Республика Карелия***	Нет	Нет	7,1
Калининградская область****	5,2	0,4	12,2
Архангельская область***	9,6	0,5	20,0

* ** *** **** — обозначения соответствуют табл. 1.

мощи беременным, роженицам и родильницам», утвержденная постановлением № 49 Госкомстата России от 20.06.1999 г., вносит еще большую сумятицу в этот вопрос. Данная учетная форма, обязательная для акушерской службы РФ, составлена на основании предложений не менее неудачного X пересмотра МКБ, который предлагает учитывать в одной графе «отеки, протеинурию, гипертензивные расстройства» (рубрики 010–016). В результате в одной графе собирается смесь из случаев нормально протекающей беременности, всех случаев гестоза и заболеваний почек, которые, как известно, также сопровождаются отеками, протеинурией и гипертензией. Учет заболеваний почек в X пересмотре МКБ ограничен лишь «инфекцией мочевых путей» (рубрика 086, части 2, 3). Остальные болезни мочевыделительной системы, включая гломерулонефрит, тубулоинтерстициальный нефрит, поликистоз, нефролитиаз, а также вероятная при этих заболеваниях хроническая почечная недостаточность оказались растворенными в той же графе «отеки, протеинурия, гипертензивные расстройства» (010–016). В результате сбора всех «отеков, протеинурий и гипертензивных расстройств» в одну группу частота «гестоза» в ряде областей СЗФО (вероятно, и в других регионах РФ) составляет 20–30% от общего числа родов, а в одной и той же области в разные годы меняется в два раза. Очевидно, что такие статистические показатели абсолютно неинформативны. Еще больше запутывает ситуацию следующая графа учетной формы — «в том числе преэклампсия, эклампсия», рубрики 011, 013, 014, 015, части 1, 2. Сюда как будто бы включен учет всех случаев гестоза: § 011 «существовавшая ранее гипертензия с присоединившейся протеинурией», § 013 и 014 «вызванная беременностью гипертензия без значи-

тельной и со значительной протеинурией», в том числе «преэклампсия средней тяжести» («нефропатия» и «тяжелая преэклампсия»), § 015 «эклампсия».

Возникает вопрос, если все случаи гестоза подлежат регистрации в данной графе, то зачем нужна «смесь», включаемая в графу 010–016? И как, исходя из сведений о гестозе, содержащихся в такой форме, оценить число случаев тяжелого гестоза? Учетная форма не предусматривает такой оценки. В то же время именно выяснение частоты тяжелых случаев гестоза, их связи с показателем материнской смертности позволяет судить о состоянии акушерской помощи при этом осложнении.

Отсутствие в РФ единых согласованных представлений о клинических формах, классификации степеней тяжести гестоза, рекомендуемого лечебно-диагностического алгоритма, приемлемого для учреждений с разным уровнем оснащенности и возможностями медицинской помощи затрудняет анализ показателя материнской смертности от этого осложнения.

Как известно, гестоз нередко развивается на неблагоприятном соматическом фоне, но экстрагенитальные заболевания также являются самостоятельной причиной материнской смертности. Экстрагенитальные заболевания (совместно с тромбозом легочной артерии) оказались ведущими причинами материнской смертности в Санкт-Петербурге, Мурманской, Ленинградской областях и Республике Карелия (в последних двух регионах наравне с абортom). Обращает на себя внимание неблагоприятная динамика материнской смертности от экстрагенитальных заболеваний в Санкт-Петербурге. В 1988–1990 гг. они составляли 16,7% в структуре смертности, в следующее десятилетие — 28%, а в 2001–2003 гг. — превысили 35%. От-

Таблица 6

Материнская смертность от экстрагенитальных заболеваний в Северо-Западном регионе РФ

Область	Показатель МС на 100 000 живорожденных	Экстрагенитальные заболевания в структуре материнской смертности, %	Осложнение родов заболеваниями, % экстрагенитальными	
			Анемия, %	Болезни мочевыделительной системы, %
Псковская область*	2,4	5,0	33,4	16,6
Республика Коми*	4,1	15,0	38,1	21,7
Новгородская область*	4,9	10,5	25,1	9,8
Ленинградская область*	7,0	27,3	41,0	23,9
Санкт-Петербург*	11,6	35,5	34,9	19,2
Мурманская область**	21,8	43,7	29,1	15,4
Калининградская область***	Нет	Нет	13,5	5,2
Республика Карелия****	12,6	36,4	44,4	15,9
Архангельская область****	Нет данных		55,1	37,4

* ** *** **** — обозначения соответствуют табл. 1.

Таблица 7

Материнская смертность от экстрагенитальной беременности в Северо-Западном регионе РФ

Область	Показатель МС на 100 000 живорожденных	Летальность на 1000 случаев	Эктопическая беременность в структуре материнской смертности, %	Эктопическая беременность от общего числа беременностей, %	Внутриутробная контрацепция, %
Псковская область*	Нет	Нет	Нет	0,6	14,2
Мурманская область**	Нет	Нет	Нет	1,6	26,6
Ленинградская область*	1,17	0,3	4,5	1,3	40,2
Новгородская область*	2,46	0,7	5,3	1,2	6,6
Санкт-Петербург*	4,01	1,5	12,2	1,3	6,3
Республика Коми*	4,09	1,1	15,0	1,7	31,0
Архангельская область***	Нет	Нет	Нет	0,5	16,9
Республика Карелия***	Нет	Нет	Нет	1,3	19,6

* — данные за 1997–2003 гг.;

** — данные за 1999–2001 гг. и 2003 гг.;

*** — данные за 1997–2001 гг.

носительный рост материнской смертности от экстрагенитальных заболеваний происходит параллельно увеличению регистрации частоты соматической патологии у беременных женщин. Так, фактически во всех областях СЗФО не менее чем у трети беременных женщин выявляют анемию, преимущественно связанную с дефицитом железа, у каждой пятой–девятой женщины диагностируют различную патологию мочевыделительной системы (табл. 6). В то же время обращают на себя внимание большие отличия в частоте регистрации указанных заболеваний в разных регионах СЗФО. Болезни мочевыделительной системы диагностируются у 5,2–37,4%, анемия — у 13,5–55,1% беремен-

ных женщин. Совершенно очевидно, что такие значительные колебания не могут быть связаны с региональными особенностями встречаемости той или иной патологии и объясняются разными подходами к постановке диагноза, возможностями обследования, а в ряде случаев — и агравацией, своеобразной «перестраховкой» врача при установлении диагноза патологического состояния.

Значимым фактором материнской смертности становится экстрагенитальная беременность. В Санкт-Петербурге она занимает третье место в структуре причин материнской смертности, уступая лишь экстрагенитальным заболеваниям и сепсису. В целом частота экстрагенитальной беремен-

7. Имеются ошибки в организации лечебно-диагностического процесса в лечебных учреждениях: недостаточна лабораторно-диагностическая база, не в полном объеме проводится обеспечение препаратами крови, инфузионными средами, лекарствами. С опозданием осуществляются консультации и вызовы профильных специалистов, врачей более высокой квалификации.

Литература

1. Фролова О.Г., Токова З.З., Бурдули Г.М., Рябинкина Н.Н. Резервы снижения материнской смертности в послеродовом периоде // Вест. акуш.-гин. — 1997. — № 2 — С. 28–30

2. Фролова О.Г., Токова З.З., Пугачева Т.Н., Гудимова В.В. Гестоз и репродуктивные потери. Материалы 36-го конгресса межд. об-ва по изучению патофизиол. беременности — М., 2004. — С. 269–270.

MATERNAL MORTALITY IN NORTH-WESTERN REGION OF RUSSIA: CAUSES AND WAYS OF DECREASING

Ailamazyan E.K., Repina M.A., Tarasova M.A., Kogan I.J.

■ **Summary:** The article presents the analysis of structure and causes maternal mortality in North-Western region of Russia. The rate of maternal mortality is 8,9–62,7 per 100 000 liveborn infants. The main causes of maternal mortality in areas with high rate of maternal mortality are artificial abortion and bleeding. The ways of decreasing maternal mortality are discussed in this article.

■ **Key words:** maternal mortality; North-Western region

Д.Ф. Костючек¹,
Н.М. Аничков²,
В.А. Печеникова¹

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

¹ кафедра акушерства и гинекологии №1 лечебного факультета,

² кафедра патологической анатомии

АДЕНОМИОЗ КАК ФАКУЛЬТАТИВНЫЙ ФАКТОР РИСКА РАКА МАТКИ

■ Проблема малигнизации аденомиоза спорна и мало изучена. Частота злокачественной трансформации аденомиоза варьируется от 0,1 до 24%. Как правило, описывается малигнизация стромального компонента аденомиоза, работы с описанием раковой трансформации единичны. Проведено сравнительное клинико-морфологическое и иммуногистохимическое исследование раковой трансформации аденомиоза (6 наблюдений), рака эндометрия в сочетании с аденомиозом (16 наблюдений) и типового аденомиоза (9 наблюдений). Полученные данные свидетельствуют о предраковом факультативном значении аденомиоза, риск которого возрастает в старших возрастных группах. Эндометриальная аденокарцинома не имеет тенденции инвазивного роста в очаги аденомиоза, возможно сочетанное самостоятельное развитие рака эндометрия и малигнизации аденомиоза с экзо- и эндофитным ростом, что определяет гиподиагностику малигнизированного аденомиоза. Морфологическая верификация малигнизированного аденомиоза требует комплексного клинико-морфологического исследования с широким изучением операционного материала и учетом установленных в работе этапов морфогенеза раковой трансформации. Поздняя диагностика и неадекватное хирургическое лечение определяют неблагоприятный прогноз.

■ **Ключевые слова:** матка; аденомиоз; раковая трансформация; морфологическая диагностика

Аденомиоз (АМ, внутренний генитальный эндометриоз) составляет более 70–90% случаев генитального эндометриоза, который обнаруживается у 8–15% менструирующих женщин [1]. Принято считать, что он характеризуется низкой степенью функциональной активности эктопического эндометрия и тенденцией к регрессии в климактерическом периоде [3, 7]. Это подтверждает достоверное снижение в очагах АМ показателей эстроген- и прогестеронсвязывающих рецепторов при некотором преобладании эстрогеновых, о чем свидетельствует чаще обнаруживаемый пролиферативный тип эпителия в эндометриодных гетеротопиях [7, 8]. По молекулярно-биологическим особенностям очаги АМ близки к гиперплазированному эндометрию: в них обнаружен аналогичный низкий уровень апоптоза и высокая пролиферативная активность эпителиального и стромального компонентов. Считают, что низкий уровень апоптоза, высокий пролиферативный потенциал, нарушение соотношения процессов пролиферации и апоптоза определяют способность эктопированных клеток эндометрия к автономному росту. При этом снижается зависимость от гормональных воздействий, так как клетки переходят на ауто- и паракринный механизмы регуляции [12].

В связи с этими данными возникает вопрос о тенденциях и направлениях эволюции очагов АМ и, в частности, о возможности их малигнизации, так как известно, что нарушение соотношения процессов пролиферации и апоптоза является одним из патогенетических признаков опухолевого роста [2]. До настоящего времени проблема малигнизации АМ остается спорной и малоизученной. По данным литературы, частота злокачественной трансформации АМ варьируется от 0,1 до 24%. При этом, как правило, описывается малигнизация стромального компонента и лишь единичные наблюдения раковой трансформации железистых структур АМ [4, 7, 9, 14].

Сторонники концепции «потенциально низкой степени злокачественности внутреннего эндометриоза» полагают, что не следует преувеличивать риск его малигнизации. Авторы считают, что появление сведений о высокой частоте злокачественной трансформации АМ вызвано неточностями в терминологии, и нет оснований относить внутренний эндометриоз к предраковым состояниям [7]. Тем не менее онкогинекологи на большом клинико-морфологическом материале показали, что разноречивость данных о частоте озлокачествления АМ во многом связана с изучением его развитых инвазивных форм, при которых не удается проследить этапы малигнизации АМ и переход к раку — опухоль полностью занимает тот участок, на котором возникла и «поглощает» ткани, которые ей предшествовали. В связи с этим подчеркивается необходимость изучения этапов морфогенеза

неза малигнизированного АМ на ранних стадиях процесса, что послужило бы верификации диагноза [5].

Трудности клинической диагностики АМ и его малигнизированных форм определяются однотипностью клинических проявлений дисгормональной железистой гиперплазии эндометрия, лейомиомы матки, АМ, рака эндометрия. К тому же диагностические задачи усложняются еще больше при сочетанной патологии [3, 6, 9, 10]. Процент выявленных случаев сочетания АМ и злокачественных новообразований гениталий зависит от подбора материала и повышается от 2,9% при гистологическом исследовании матки, удаленной по поводу АМ, до 16,1% при гистологическом изучении матки, удаленной по поводу рака или саркомы тела матки [3, 6, 9]. При сосуществовании АМ тела матки и аденокарциномы эндометрия необходима дифференциальная диагностика с учетом возможности инвазивного роста первичного рака эндометрия в очаги АМ, что может привести к гипердиагностике малигнизированного АМ [7]. Описаны случаи синхронного развития рака эндометрия и малигнизированного АМ [9, 14]. В связи с этим возникает необходимость установления критериев дифференциальной диагностики инвазивного роста аденокарциномы эндометрия в очаги АМ и малигнизированного АМ. Изучение этих диагностических вопросов приобретает особое значение в связи с оценкой прогноза рака эндометрия и малигнизированного АМ. Имеются работы, подчеркивающие более благоприятное течение малигнизированного АМ [7, 14, 15].

Для уточнений вопросов диагностики, частоты малигнизированного АМ, его взаимоотношения с раком эндометрия имеют принципиальное значение не только подбор материала, но и методы его исследования. В частности работы с использованием иммуногистохимических маркеров при АМ нам обнаружить не удалось. Известно, что пролиферативная активность клеток является важным фактором прогрессии как при малигнизации ткани, так и в биологическом поведении уже возникших злокачественных опухолей. Исследование маркера пролиферации клеток, антигена Ki-67, экспрессирующегося практически во всех фазах митотического цикла, позволяет оценить величину пролиферативного пула. Гены, кодирующие короткоживущий протеин Ki-67, активируют пролиферацию и кодируют другие ядерные белки, участвующие в митотическом делении клеток [11, 12]. Для оценки морфофункционального состояния гормонально зависимых тканей матки необходимо определение

рецепторов эстрогенов (РЭ) и прогестерона (РП), что в совокупности с пролиферативной активностью позволяет оценить биологическую сущность процесса [11].

Цель работы: сравнительное клинко-морфологическое и иммуногистохимическое исследование раковой трансформации АМ, рака эндометрия в сочетании с АМ и АМ без малигнизации с изучением их гистотопографических взаимоотношений.

Проведен анализ 22-х наблюдений рака матки с ретроспективным изучением историй болезни, операционного материала и субтотальным морфологическим исследованием эндо- и миометрия, в ходе которого применяли гистологические и иммуногистохимические (ИГХ) методики. Клиническая часть работы включала в себя анамнестические, общеклинические, гинекологические, ультразвуковые данные, которые затем дополнялись цитологическими и морфологическими исследованиями соскобов эндометрия. Диагноз АМ устанавливался только при обнаружении эндометриальных желез и стромы в миометрии ниже уровня базального слоя эндометрия на глубине, более чем одно поле зрения при большом увеличении микроскопа. Согласно классификации Б.И. Железнова и А.Н. Стрижакова [7] мы выделяли четыре степени АМ.

После гистологического исследования операционный материал был разделен на четыре группы:

- I — рак эндометрия в сочетании с АМ (16 наблюдений);
- II — малигнизированный АМ без поражения эндометрия (3 наблюдения);
- III — малигнизированный АМ с экзофитным ростом раковых структур в эндометрий (2 наблюдения);
- IV — первично-множественный рак (рак эндометрия и раковая трансформация АМ (1 наблюдение)).

В контрольную группу вошли 9 больных с внутренним эндометриозом.

После топографического изучения удаленного материала и вырезки многочисленных кусочков эндо- и миометрия, ткани маркировали с учетом их гистотопографии, фиксировали в 10% нейтральном формалине в течение 24–48 часов, заливали в парафин. Затем изготавливали обычные и серийные гистотопографические срезы толщиной 5–6 мкм. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван-Гизону, ализановым синим, ШИК-реакцией. ИГХ-исследование авидин-биотиновым методом выполняли на парафиновых срезах с использо-

ванием моноклональных антител к Ki-67, рецепторам прогестерона и эстрогенов (ДАКО, Дания). Положительное окрашивание проявлялось в виде различной интенсивности коричневой окраски ядер эпителиальных клеток и цитогенной стромы.

За помощь в проведении ИГХ-исследования и консультацию выражаем благодарность проф. К.М. Пожарисскому.

Результаты ИГХ-реакции для рецепторов оценивали в баллах полуколичественным методом путем определения доли положительно окрашенных клеток по 5-балльной системе: 0 — 0 баллов, >0 и <1/100 — 1 балл, > или = 1/100 и <1/10 — 2 балла, >или = 1/10 и <1/3 — 3 балла, >или = 1/3 и <2/3 — 4 балла, >или = 2/3 и <или = 1 — 5 баллов. Оценку интенсивности реакции проводили по 3-балльной системе: негативная — 0, слабая — 1, промежуточная — 2, сильная — 3. Экспрессию Ki-67 оценивали путем подсчета процента окрашенных ядер на 1000 клеток.

При раке эндометрия и малигнизированном АМ возраст больных варьировался от 42 до 73 лет (в среднем 62 года). Большая часть пациенток (85%) находилась в пременопаузальном и постменопаузальном периоде. Средний возраст менархе составил 14,4 года, менструации у большинства обследованных установились сразу, были регулярными, длительность менструального цикла составляла от 20 до 30 дней (в среднем 25,3), у 60% больных наблюдалась стойкая постменопауза от 3-х лет до 21 года (в среднем 10 лет).

Данные гинекологического анамнеза: воспалительные заболевания матки и придатков отмечены у 32% женщин, кольпиты, бактериальный вагиноз у 40%, оперативные вмешательства у 23% женщин, удаление придатков матки (кисты и доброкачественные опухоли яичников) у 3 больных, кесарево сечение у 2 пациенток.

Репродуктивный анамнез: аборт имели место у 51% женщин, бесплодие — у 14%, внематочная беременность — у 9%, малое количество родов — у 68%.

Сопутствующие соматические заболевания: — у 20 лиц (90%) выявлены обменно-эндокринные нарушения (ожирение I–IV степени, сахарный диабет), а также гипертоническая болезнь, 82% женщин перенесли детские инфекции, частые ОРВИ, ангины, 65% имели хронический гастрит, колит, холецистит, пиелонефрит, цистит. Наследственная онкологическая отягощенность отмечена у 10 (45%) обследованных пациенток.

В I группе (16 наблюдений) — рак эндометрия в сочетании с АМ — возраст больных со-

ставил 42–73 года (средний — 55 лет). Причиной госпитализации послужило нарушение менструального цикла в репродуктивном периоде — 6,25%, в пременопаузе — 37,5%, кровомазанье в постменопаузе — 50%, полное выпадение матки — 6,25%. Клинический диагноз рака установлен в 82% наблюдений при гистологическом исследовании соскобов эндометрия. Объем оперативного вмешательства включал в себя экстирпацию матки с придатками, а у 70% больных произведена лимфаденэктомия.

На операционном материале было обнаружено, что в 14 наблюдениях рака эндометрия имела место аденокарцинома различного уровня дифференцировки (высокодифференцированная — 2, умереннодифференцированная — 5, низкодифференцированная — 4, сочетание разных степеней дифференцировки — 3) и 2 случая — аденоакантома. Глубина инвазивного роста рака эндометрия превышала 50% толщи миометрия. АМ II степени был обнаружен в 8 (36%) случаях, III степени — в 14 (64%) наблюдениях. Независимо от гистологического типа, уровня дифференцировки и глубины инвазивного роста рака эндометрия, АМ характеризовался асинхронностью морфофункционального состояния железистого и стромального компонентов даже в пределах одного очага. Наряду с секреторными изменениями, проявлениями регрессии с кистозной трансформации желез, редукцией цитогенной стромы имелись очаги с выраженными пролиферативными изменениями эпителиального и стромального компонентов, с высокой митотической активностью, реже — с тубарной метаплазией и выраженной дисплазией эпителия желез (4 наблюдения).

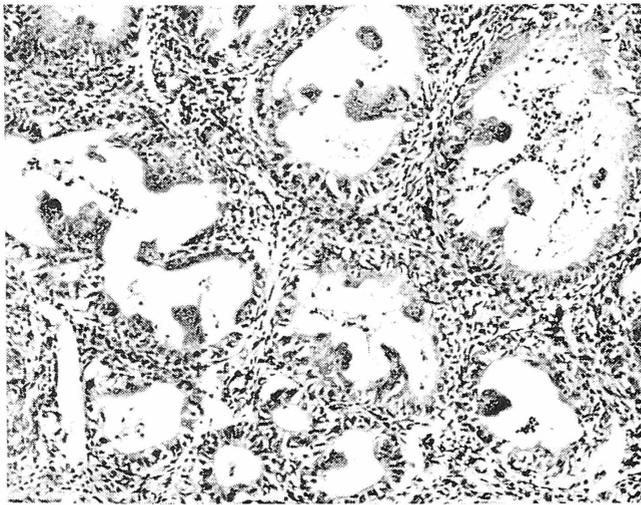
Несмотря на инвазивный рост рака на уровне и глубже очагов АМ, наличия внутриорганных эмболов (4) и метастазов в яичники (3), прорастания эндометриальной аденокарциномы в очаги АМ ни в одном из 16 наблюдений не было обнаружено.

Возраст больных при малигнизированном АМ без поражения эндометрия (II группа — 3 наблюдения) — 48, 73, 73 года, средняя величина — 63 года. Клинические проявления не отличались от I группы наблюдений и выражались в нарушении менструального цикла в пременопаузе, кровомазаньи в постменопаузе, недержании мочи. В соскобах из полости матки были обнаружены железисто-фиброзный полип эндометрия, инволютивный эндометрий. До операции был установлен клинический диагноз — миома матки в 2-х случаях и полное выпадение матки в одном наблюдении. Больным было выполнено оперативное вмешательство в объеме:

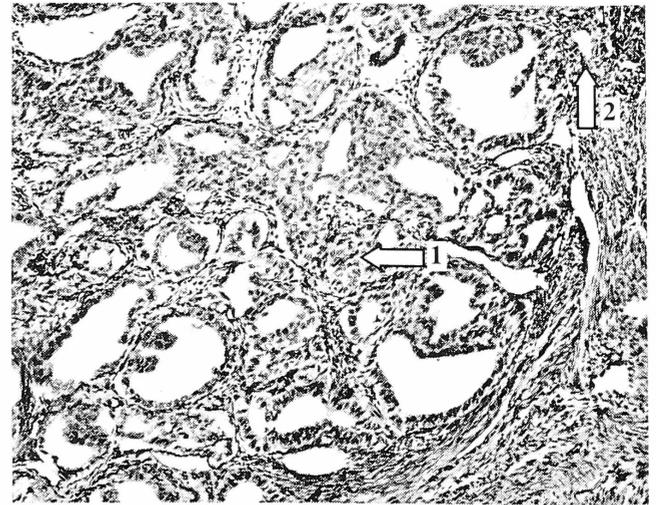
надвлагалищная ампутация матки, экстирпация матки влагалищным доступом. После гистологического исследования операционного материала с установлением диагноза рак произведены реланаротомии с экстирпацией культи шейки матки, удаление придатков матки, лимфаденэктомии параметрия.

При гистологическом исследовании всего операционного материала обнаружены множественные зоны раковой трансформации на разных этапах прогрессии в очагах АМ III степени с раз-

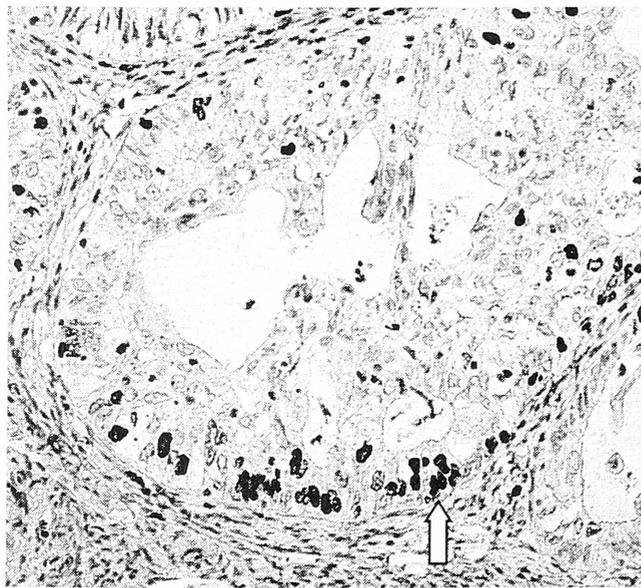
личными по распространенности и интенсивности проявлениями морфофункциональной активности и регрессии. Они характеризовались наличием пролиферативных изменений эпителия желез с признаками умеренной или выраженной дисплазии эпителия, образованием ложных и истинных сосочков, формированием аденоматозных структур с тесным расположением желез. В пределах как одного, так и разных очагов АМ имелись переходы от аденоматоза к высоко и умереннодифференцированной аде-



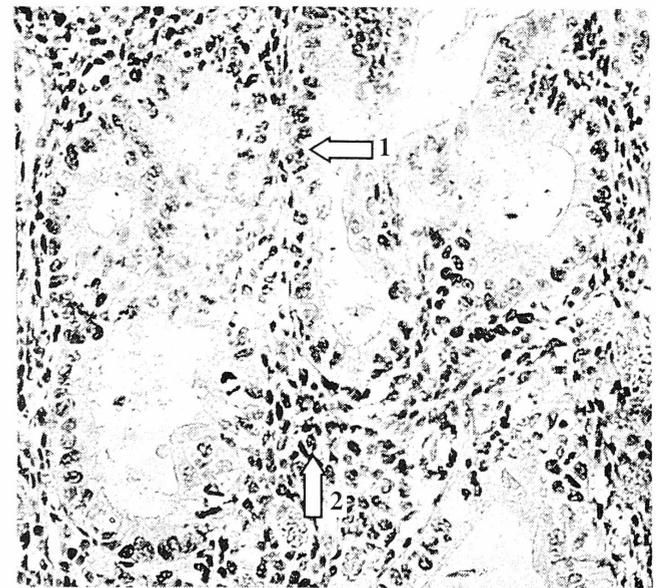
a)



б)



a)



a)

Рис. 1. Малигнизированный аденомиоз:

- a — участок железисто-сосочковой аденокарциномы. Окраска гематоксилином и эозином. x200;
- б — железисто-сосочковая аденокарцинома с участками солидизации (указано стрелкой 1) и началом инвазивного роста (указано стрелкой 2). Окраска гематоксилином и эозином. x180;
- a — экспрессия Ki-67 в железисто-сосочковой аденокарциноме (указано стрелкой). x220;
- а — рецепторы эстрогенов в эпителии (указано стрелкой 1) и в строме (указано стрелкой 2) железисто-сосочковой аденокарциномы. x200

нокарциноме, светлоклеточному железисто-сосочковому раку (рис. 1). Во всех наблюдениях сочетались изолированные очаги раковой трансформации и зоны инвазивного роста сосочкового и солидного рака, нередко сохраняющие топографическую связь с предшествующим АМ (рис. 1). В 2-х из 3-х наблюдений обнаружены единичные раковые эмболы в лимфатических сосудах миометрия, а также метастазы в яичниках и лимфатических узлах параметрия. Ни в одном из этих случаев не было выявлено рака эндометрия при тотальном исследовании слизистой оболочки полости матки. Это подтверждает возможность и первичной раковой трансформации АМ с последующей внутриорганный эмболией и метастазированием.

При малигнизированном АМ с экзофитным ростом в эндометрий (III группа — 2 наблюдения) возраст больных был 70 и 68 лет. Клинические проявления — кровомазанье в постменопаузе. При гистологическом исследовании соскобов обнаружены гиперплазия эндометрия (I) и аденокарцинома эндометрия (I). Произведена экстирпация матки с придатками. Гистологически: АМ III степени с сочетанием фокусов АМ типового строения с мультицентрическими очагами, трансформированными в рак. В малигнизированных очагах АМ имелись морфологические проявления различных этапов морфогенеза рака: аденоматоз с тесным расположением желез «спинка к спинке» с истинными сосочками, пролиферацией, дисплазией многорядностью эпителия; карцинома *in situ* с выраженной дисплазией, высокой митотической активностью, патологическими митозами; инвазивный рост в миометрий и глубокие отделы эндометрия в участках, топографически связанными с очагами малигнизированного АМ.

Диагноз малигнизированного АМ был установлен на основании разных этапов раковой трансформации очагов АМ с перифокальным инвазивным ростом в миометрий и очаговым эндофитным ростом в эндометрий.

Первично-множественный рак (IV группа — 1 наблюдение) был представлен сочетанием рака эндометрия и малигнизированного АМ с развитием аденокарциномы. Возраст больной 58 лет. Клинические проявления выражались кровомазаньем в постменопаузе. Дооперационный диагноз: эндометрит после диагностического выскабливания цервикального канала и полости матки. Аденокарцинома эндометрия? Малигнизированная опухоль яичника?

При гистологическом исследовании операционного материала был диагностирован инвазивный рак эндометрия с субтотальным поражением эндо- и миометрия (макро-, микроацинарный, железисто-сосочковый слизеобразующий и низкодифференцированный рак). В качестве фонового изменения имелся АМ III степени с наличием типичных стромально-эпителиальных структур, зонами выраженной пролиферации эпителия, проявлениями тяжелой дисплазии, морфологическими переходами к аденоматозным структурам и темноклеточной высокодифференцированной аденокарциноме с инвазивным ростом в перифокальных зонах. В яичниках и маточных трубах найдены метастазы эндометриального рака.

В контрольной группе возраст обследованных и оперированных больных колебался от 40 до 52 лет (в среднем — 46 лет). Большая часть пациенток (75%) находилась в пременопаузальном периоде.

Жалобы пациенток носили типичный характер. Преобладали: нарушение менструального

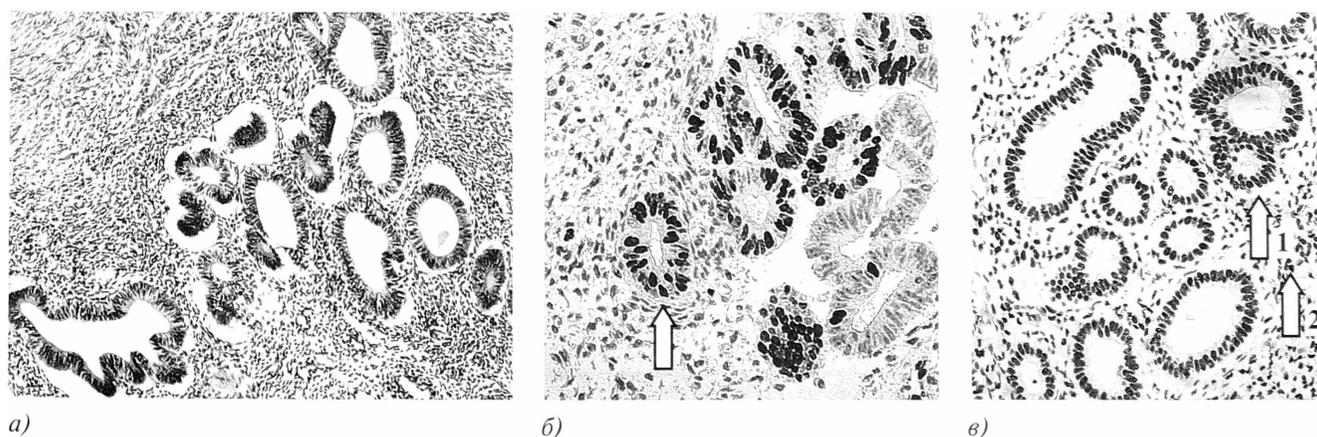


Рис. 2. Железисто-стромальные очаги аденомиоза типичного гистологического строения:

а — очаг аденомиоза с пролиферативными изменениями эпителия желез и цитогенной стромы; окраска гематоксилином и эозином, x180; б — экспрессия Ki-67 в очаге аденомиоза (указано стрелкой), x180; в — рецепторы эстрогенов в эпителиальном (указано стрелкой 1) и стромальном (указано стрелкой 2) компонентах очага аденомиоза, x180

циклы по типу гиперполименореи, альгоменореи, хроническая тазовая боль различного характера и интенсивности, анемия.

Гинекологический анамнез: средний возраст менархе составил 13 лет, менструации у всех установились сразу, были регулярными, длительность менструального цикла составляла от 21 до 28 дней (в среднем 23). Из перенесенных гинекологических заболеваний преобладали: эрозия шейки матки (62,5%), воспалительные заболевания матки и придатков (37,5%), кольпиты, бактериальный вагиноз (62,5).

Внутриутробные вмешательства: раздельное диагностическое выскабливание было в анамнезе у всех женщин, у 2 пациенток (25%) было ручное отделение плаценты, ВМК использовали 37,5%.

Оперативные вмешательства в прошлом перенесли 37,5%, из них у 2 произведено удаление придатков матки (кисты яичников), у 1 — метростомия по поводу перегородки матки.

Репродуктивный анамнез: аборт (57%), бесплодие (12,5%), малое количество родов — 1–2 (85,7%).

Сопутствующие соматические заболевания: 87,5% женщин указали на частые ОРВИ, ОРЗ, ангины, 57% имели хронический гастрит, пиелонефрит, бронхит, у 28% выявлена гипертоническая болезнь.

До операции был установлен клинический диагноз миома матки (от 5–6 до 11–14 недель беременности): 37,5% — субмукозная, 62,5% — интрамурально-субсерозная форма. При макро- и микроскопическом исследовании удаленных препаратов у 5 больных (55%) была диагностирована миома матки. Это подтверждает данные

о частом сочетании лейомиомы и АМ [1, 3, 10]. У 4 (45%) матка была увеличена за счет диффузной гиперплазии миометрия без формирования четких узлов, с участками ячеистого строения и мелкими кистами с геморрагическим и/или светлым содержимым. При гистологическом исследовании был установлен АМ III степени у 5 (55%) больных, АМ IV степени — у 4 (45%). Чаще встречались очаговая и узловатая формы АМ — 7 (78%). Во всех наблюдениях АМ характеризовался асинхронностью типичных морфофункциональных проявлений даже в пределах одного очага с сочетанием разных этапов пролиферативных, секреторных, регрессивных изменений эпителия желез и стромы. При преобладании пролиферативных процессов отмечалось далеко идущее сходство с железистой гиперплазией эндометрия пролиферативного типа.

Проведенное сравнительное ИГХ-исследование (Ki-67, рецепторы эстрогенов и прогестерона) позволило установить некоторые объективные показатели, имеющие диагностическое значение для оценки биологической сущности изученных групп АМ. Анализируя экспрессию Ki-67, отражающую пролиферативную активность клеток, следует отметить высокую степень корреляции этого показателя с морфологическими проявлениями морфофункциональной активности очагов АМ в контрольной группе. В очагах АМ с изменениями по типу гиперплазии эндометрия пролиферативного типа обнаружены максимальные показатели Ki-67: $77 \pm 3,2\%$ в эпителии и $30 \pm 0,6\%$ в строме (табл. 1). В инвазивных структурах малигнизированного АМ экспрессия Ki-67 снижалась и не превышала $51,5 \pm 11,8\%$ в эпи-

Таблица 1

Показатели экспрессии Ki-67 в эпителиальном и стромальном компонентах очагов аденомиоза (контрольная группа $n = 9$), % на 1000 клеток

Наблюдение	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Эпителий	$8 \pm 0,1\%$	$1 \pm 0,3\%$	$3 \pm 0,5\%$	$52 \pm 2,6\%$	$45 \pm 2,4\%$	$64 \pm 6\%$	$46 \pm 3,8\%$	$77 \pm 3,2\%$	$10 \pm 0,1\%$
Строма	$7 \pm 0,1\%$	$2 \pm 0,3\%$	$5 \pm 0,1\%$	$18 \pm 3,1\%$	$27 \pm 3,4\%$	$27 \pm 2,5\%$	$30 \pm 0,6\%$	$14 \pm 3,6\%$	$8 \pm 0,8\%$

$M \pm t$ для эпителия — $34,0 \pm 4,2\%$; для стромы — $15,3 \pm 1,6\%$.

Таблица 2

Показатели экспрессии Ki-67 в эпителиальном и стромальном компонентах рака эндометрия ($n = 3$) и инвазивных структур малигнизированного аденомиоза ($n = 3$), % на 1000 клеток

Наблюдение	Рак эндометрия			Малигнизированный аденомиоз		
	1	2	3	1	2	3
Эпителий	$50,0 \pm 2,5\%$	$4,0 \pm 0,2\%$	$2,0 \pm 0,1\%$	$51,5 \pm 11,8\%$	$3,5 \pm 0,4\%$	$4,0 \pm 0,5\%$
Строма	$1,0 \pm 0,1\%$	—	—	$1,0 \pm 0,1\%$	—	—

$M \pm t$ для эпителия рака эндометрия — $18,6 \pm 4,7\%$; для эпителия малигнизированного аденомиоза — $19,6 \pm 4,7\%$.

тели и $1 \pm 0,1\%$ в строме. Эти показатели не отличаются от группы наблюдений с раком эндометрия (табл. 2). Исследование рецепторов эстрогенов и прогестерона в очагах АМ выявило значительную их асинхронность в пределах одного наблюдения. Определенных закономерностей в количестве рецепторов, степени выраженности реакции, преобладании какого-либо из них не обнаружено. В одной матке сосуществовали очаги с разным гормональным статусом эпителия желез и цитогенной стромы. ИГХ-исследование рецепторов эстрогенов и прогестерона рака эндометрия и очагов раковой трансформации АМ выявило снижение уровня рецепции вплоть до полного ее исчезновения при снижении дифференцировки опухоли.

Проведенное комплексное сравнительное клинико-морфологическое и ИГХ-исследование свидетельствует о предракловом факультативном значении АМ, риск которого возрастает в старших возрастных группах. Инвазивный рост аденокарциномы, развившейся из очагов АМ, может иметь эндо- и экзофитное направление, симулируя первичный рак эндометрия. Анализ сочетания эндометриальной аденокарциномы и АМ тела матки показал отсутствие тенденции инвазивного роста рака эндометрия в очаги АМ. Это позволяет не согласиться с данными литературы о частоте «поглощения» раком эндометрия АМ при его инвазивном росте и симуляции при этом малигнизированного АМ [7].

Имеющиеся в литературе публикации о случаях раковой трансформации АМ представлены как редкие наблюдения из практики с использованием традиционных гистологических методик. Работ по изучению морфогенеза опухолевой трансформации АМ вообще, и с использованием ИГХ маркеров нами не обнаружено. Имеются единичные сообщения об ИГХ-исследовании опухолевой трансформации экстрагенитального эндометриоза, которые показали перспективность и значимость этих методик [13]. Наши данные о повышении показателей пролиферативной активности (Ki-67) и снижении гормональной рецепции при малигнизированном внутреннем эндометриозе коррелируют с этими результатами. Проведенная сравнительная количественная оценка показателей пролиферативной активности и рецепции при раке эндометрия и малигнизированном АМ показала отсутствие достоверных различий. Таким образом, изученные ИГХ-маркеры опухолевой пролиферации и рецепции не имеют самостоятельного значения для дифференциальной ди-

агностики рака эндометрия и малигнизированного АМ. Морфологическая диагностика малигнизированного АМ требует вырезки многочисленных кусочков операционного материала и комплексного анализа множественных очагов с учетом морфогенеза раковой трансформации и тенденций прогрессии.

Проведенное исследование не подтверждает мнение о более благоприятном прогнозе озлокачествленного АМ, чем при аденокарциноме эндометрия [7, 14, 15]. Раковая трансформация АМ определяет его первичное развитие в миометрии, что при прогрессии опухолевого роста создает предпосылки для инвазивного роста в миометрии и большую вероятность возникновения ранней эмболии и метастазирования. Первичная локализация малигнизированного АМ в миометрии, тенденция к эндофитному росту определяют неинформативность диагностического выскабливания и создают трудности ранней адекватной клинической диагностики и своевременного решения вопросов лечебной тактики.

Литература

1. *Адамян Л.В., Кулаков В.И.* Эндометриозы. Руководство для врачей. — М.: Медицина, 1998. — 320 с.
2. *Аничков Н.М., Кветной И.М., Коновалов С.С.* Биология опухолевого роста (молекулярно-медицинские аспекты). — СПб.: Прайм-ЕВРОЗНАК, 2004. — М.: ОЛМА-ПРЕСС, 2004. — 216 с.
3. *Баскаков В.П., Цвелев Ю.В., Кира Е.Ф.* Эндометрицидная болезнь. — СПб.: Изд-во Н-Л, 2002. — 452 с.
4. *Бохман Я.В., Баскаков В.П., Колосов А.Е.* Онкологические аспекты эндометриоза // Акуш. и гин. — 1979. — № 10. — С. 47-49
5. *Бохман Я.В.* Руководство по онкогинекологии. — СПб.: Фолиант, 2002. — 464 с.
6. *Дамиров М.М.* Аденомиоз: клиника, диагностика и лечение. — Москва-Тверь. Триада, 2002. — 294 с.
7. *Железнов Б.И., Стрижаков А.Н.* Генитальный эндометриоз. — М.: Медицина, 1985. — 189 с.
8. *Ищенко А.И., Кудрина Е.А.* Эндометриоз: диагностика и лечение. — М., 2002.
9. *Кущенко И.И.* Генитальный эндометриоз проблемы диагностики и лечения. — Краснодар, 1994. — 189 с.
10. *Майер И.О., Даниеля Г.С.* Сочетание эндометриоза и миомы тела матки // Акуш. и гин. — 1983. — № 11. — С. 58-59.
11. *Пожарисский К.М., Леенман Е.Е.* Значение иммуногистохимических методик для определения характера лечения и прогноза опухолевых заболеваний // Арх. патологии. — 2000. — Т. 62, № 5. — С. 3-11.
12. *Сидорова И.С., Коган Е.А., Зайратьянц О.В. и др.* Новый взгляд на природу эндометриоза (аденомиоза) // Акуш. и гин. — 2002. — № 3. — С. 32-38.
13. *Han A.C., Hovenden S., Rosenblum N.G., Salazar H.* Adenocarcinoma arising in extragonadal endometriosis an immunohistochemical study // Cancer. — 1998. — 83 (6): 1163.
14. *Hernandez E., Woodruff J.D.* Endometrial adenocarcinoma arising in adenomyosis // Amer. J. Obstet. Gyn. — 1980. — 138 (7): 827-32.
15. *Srodan M., Klein W.M., Kurman R.J.* CD 10 immunostaining does not distinguish endometrial carcinoma invading myometrium from carcinoma involving adenomyosis // Amer. J. Surg. Path. — 2003. — 27 (6): 786-9.

■ **Summary:** The problem of adenomyosis malignization is controversial and insufficiently explored. Rate of the malignant transformation of adenomyosis varies from 0.1 to 24 per cent; as a rule, malignization of the stromal component of adenomyosis is described, works containing cancerous transformation description are isolated ones. Comparative clinical and morphological and immunohistochemical investigation of the cancerous transformation of adenomyosis (6 observations), endometrium cancer in combination with adenomyosis (16 observations), and typical adenomyosis (9 observations) is carried out. Obtained data indicate the precancerous optional significance of adenomyosis, risk of which increases in senior age groups. Endometrial adenocarcinoma does not exhibit a tendency to invasive growth into adeno-

myosis nidi; combined independent development of endometrium cancer and adenomyosis malignization with exo- and endophyte growth is possible, which determines the hypodiagnostics of malignized adenomyosis. Morphological verification of malignized adenomyosis demands comprehensive clinical and morphological investigation with broad study of operating material and with taking into consideration the stages of cancerous transformation morphogenesis established during the work. Late diagnostics and inadequate surgical treatment diagnose the unfavorable prognosis.

■ **Key words:** uterus; adenomyosis; cancerous transformation; morphological diagnosis



М.С. Зайнулина

Государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра акушерства и гинекологии, Санкт-Петербург

К ВОПРОСУ О ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМАХ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ ОТСЛОЙКИ НОРМАЛЬНО РАСПОЛОЖЕННОЙ ПЛАЦЕНТЫ

■ Целью настоящего исследования явилось изучение системных и регионарных механизмов дисфункции эндотелия и тромбофилии в патогенезе преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты.

Для выполнения поставленных задач обследовано 340 женщин. В основную группу были включены 72 женщины с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты. Группы сравнения составили 81 беременная в III триместре физиологически протекающей беременности и 187 беременных в III триместре с гестозом различной степени тяжести.

Среди патогенетических механизмов развития преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты исследованы четыре взаимосвязанных друг с другом, приводящих к нарушению кровообращения в межворсинчатом пространстве: нарушение гемодинамики в маточно-плацентарном бассейне, нарушение инвазии трофобласта с неполной децидуальной перестройкой маточно-плацентарных артерий, нарушение целостности синцитиотрофобласта ворсинчатого дерева со снижением местных антикоагуляционных механизмов, а также врожденные тромбофилии.

Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты является важной акушерской проблемой, что связано с высокой материнской смертностью, особенно в случаях гипертензии, индуцированной беременностью. Отслойка плаценты занимает первое место среди причин материнской смертности во время беременности от кровотечения [8]. Среди причин мертворождаемости преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты составляет 41,3–55,2% и среди причин детской смертности — 35,6% [10].

К факторам риска преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты традиционно относят сосудистую патологию и нарушения гемодинамики матери, что подтверждается очевидной связью преждевременной отслойки плаценты с гипертензией во время беременности и в родах, корреляцией между степенью тяжести гестоза и тяжестью отслойки плаценты, важностью наличия фоновой патологии в виде заболеваний почек, гипертонической болезни [4, 5].

Важным фактором патогенеза преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты является нарушение гемодинамики в маточно-плацентарном бассейне. Это последовательные этапы замедления, остановки кровотока, тромбоза и организации материнских форменных элементов в артериальном, капиллярном и венозном звеньях. Нарушения в системе маточно-плацентарного кровотока могут проявляться нарушением артериального притока (при гиповолемии, например, при гестозе, при артериальной гипотонии, аномалиях расположения плаценты, пороках сердца, анемии), нарушением венозного оттока (например, при гипертонусе матки, миомах матки), гиперкоагуляцией и гиперагрегацией форменных элементов крови, нарушением капиллярного кровотока в ворсинках, что наблюдается при гестозе [1, 2].

На протяжении последних лет распространилась точка зрения, что недостаток синтеза NO, являющегося важным регулирующим маточно-плацентарный и плодово-плацентарный кровоток фактором, обуславливает развитие гестоза и ВЗРП [21]. NO обладает вазодилатирующим эффектом, ингибирует агрегацию тромбоцитов, угнетает адгезию нейтрофилов и тромбоцитов к эндотелию, пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток, участвует в регуляции апоптоза и поддержании барьерных функций эндотелия. NO препятствует действию вазоконстрикторов в фетоплацентарной циркуляции, увеличивает перфузионное давление в изолированных котиледонах человеческой плаценты. При физиологически протекающей беременности продукция материнского NO и экспрессия eNOS увеличивается.

Предрасполагающими к преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты факторами являются нарушение инвазии трофобласта с неполной децидуальной перестройкой эндометриальных и миометриальных отделов маточно-плацентарных сосудов, в результате чего нарушается гемодинамика в маточно-плацентарном бассейне.

При гестозе и внутриутробной задержке развития плода физиологические изменения спиральных артерий происходят только на их децидуальном участке, от 30 до 50 % спиральных артерий плацентарного ложа вообще не подвергаются внутрисосудистой инвазии трофобласта. В миометриальных сегментах сохраняется обычное анатомическое строение, в результате чего они подвержены адренергическим влияниям благодаря интактному нервному аппарату.

Важным механизмом развития преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты может быть активация коагуляции в межворсинчатом пространстве. Это происходит в результате повреждения своеобразного аналога эндотелия — целостности эпителиального покрова ворсинчатого дерева. Ворсины хориона обладают антикоагуляционной системой, препятствующей активации коагуляции в межворсинчатом пространстве, которая представлена мембранами щеточной каймы синцитиотрофобласта, подавляющими агрегацию тромбоцитов, аннексином V, тромбомодулином и системой синтеза оксида азота [14, 16, 18, 19, 20, 22].

Важная роль в патогенезе преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты отводится приобретенной и врожденной тромбофилии. Так, в исследовании «случай—контроль» у пациенток с наследственной тромбофилией (дефицит антитромбина III, протейнов C и S, мутации фактора V Leiden, варианты мутации в гене протромбина, гомозиготность термоллабильного варианта метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR)) выявлена повышенная частота преждевременной отслойки плаценты [24].

Целью настоящего исследования явилось изучение системных и регионарных механизмов дисфункции эндотелия и тромбофилии в патогенезе преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты.

Материалы и методы исследования

Для выполнения поставленных задач обследовано 340 женщин. В основную группу были включены 72 женщины с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты. Группы сравнения составили 81 беременная в

III триместре физиологически протекающей беременности и 187 беременных в III триместре с гестозом различной степени тяжести.

У 56 женщин (77,8%) преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты развивалась в III триместре беременности, у 14 женщин (19,4%) — в начале первого периода родов, причем средняя продолжительность родов составила около 1 часа, и у 2 женщин (2,8%) — в конце второго периода родов.

У 59 женщин (81,9%) преждевременная отслойка плаценты развивалась на фоне гестоза, из них у 45 (62,4%) на фоне легкого течения гестоза—отсков беременных и нефропатии I степени, у 14 (19,5%) — на фоне тяжелого течения гестоза (нефропатии II, III степени, преэклампсии и эклампсии), у 13 женщин (18,1%) гестоза не было. У 37 женщин (51,3%) наблюдалась легкая степень тяжести отслойки плаценты (до 1/6 площади плаценты), у 27 (37,5%) — средняя степень тяжести (отслойка от 1/6 до 2/3 площади плаценты) и у 8 (11,2%) — тотальная отслойка плаценты.

Изучение кровотока в маточно-плацентарных и плодово-плацентарных сосудах проведено у 24 женщин, у которых в последующем развивалась преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, 66 женщин с физиологическим течением беременности и 153 беременных с гестозом различной степени тяжести.

Иммуногистохимическому исследованию подвергались парафиновые срезы периферических отделов плацент родильниц с физиологическим течением беременности, 14 родильниц с тяжелым течением гестоза и у 19 родильниц с отслойкой плаценты, развившейся на фоне отсков беременных (6 родильниц) и без клинической картины гестоза, и препаратов базальной пластики, полученных при операции кесарева сечения от 37 женщин (10 с физиологическим течением беременности, 11 с тяжелым течением гестоза и 16 с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты), для выявления в них эпителиальных факторов Виллебранда, тромбомодулина и eNOS. Для выявления данных антигенов использовались первичные антитела компании Dakocytomation и системы визуализации LCAB Kit той же компании. Продукт реакции в виде коричневых преципитатов после выявления пероксидазы диаминобензидиновой меткой визуализировался светооптически в микроскопе Micros 200 (Австрия). Препараты исследовались при увеличении в 90 и 400 раз. Количественная оценка продуктов реакции в соответствующих структурах исследовалась в двадцати полях зрения при увеличении в 400 раз.

Содержание в крови матери основного плацентарного антикоагулянта аннексина V методом иммуноферментного анализа с помощью наборов «Human Annexin V ELISA» производства Bender Medsystems (Австрия) проведено у 72 женщин с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты, 187 женщин с гестозом различной степени тяжести и 81 женщины с физиологическим течением беременности.

Обследование на врожденные дефекты системы гемостаза: мутацию FV Leiden, полиморфизм G/A-455 в гене фибриногена, полиморфизм 4G/5G в гене PAI-1, полиморфизм C677-T в гене MTFR, полиморфизм P1 A1/A2 в гене GrPA, мутацию G20210 -A в гене протромбина методом ПЦР было проведено у 61 женщины с отслойкой плаценты, 21 женщины с физиологическим течением беременности, и у 54 — с гестозом различной степени тяжести.

Полученные в процессе исследования медико-биологические данные обрабатывались на ЭВМ типа IBM-PC с помощью программной системы STATISTICA for Windows (версия 5.11). Сравнение количественных показателей в исследуемых группах проводилось с использованием критериев Манна-Уитни и модуля ANOVA. Критерием статистической достоверности получаемых выводов считали общепринятую в медицине величину $P < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

В настоящее время сформировался взгляд на преждевременную отслойку нормально расположенной плаценты как на типичное осложнение патологических состояний и заболеваний, сопро-

вождающихся патологией сосудистой стенки и нарушениями гемостаза, таких, как гестоз, заболевание почек, гипертоническая болезнь, васкулиты. Вместе с тем, по данным В.Н. Серова и А.Д. Макария [2], у $29,8 \pm 3,22\%$ женщин с отслойкой плаценты патологии не обнаруживается. В связи с этим представляет интерес изучение механизмов преждевременной отслойки плаценты как у женщин с гестозом, так и у тех, у кого преждевременная отслойка плаценты произошла без очевидного преморбидного фона.

У женщин без клинической картины гестоза с развившейся в последующем преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты наблюдалось повышение систоло-диастолического отношения, индекса сосудистой резистентности кровотоку и пульсационного индекса в обеих маточных артериях по сравнению с физиологическим течением беременности, что свидетельствует в пользу важной роли гемодинамических нарушений в маточно-плацентарном бассейне в генезе преждевременной отслойки плаценты (табл. 1).

Нарушение перфузии в маточно-плацентарном бассейне может быть связано с нарушением гемодинамики вследствие неполной инвазии трофобласта и неполной децидуальной перестройки эндометриальных отделов маточно-плацентарных сосудов, в результате чего повышается сосудистая резистентность кровотоку в маточных артериях.

При отслойке плаценты без гестоза, а также на фоне патологической прибавки массы и при тяжелом течении гестоза наблюдалось статистически достоверное повышение количества маточно-плацентарных артерий, имеющих эндотелиальную выстилку с положительной ре-

Таблица 1

Результаты доплерометрии кровотока в маточных артериях и артерии пуповины у женщин с физиологическим течением беременности и у женщин без гестоза с развившейся в последующем отслойкой плаценты

Группа/Показатель	Физиологическое течение беременности, N = 66	Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты без гестоза, N = 6
СДО в артерии пуповины	$2,36 \pm 0,07$	$2,97 \pm 0,24$
ИР АП	$0,53 \pm 0,01$	$0,67 \pm 0,03$
ПИ АП	$0,85 \pm 0,03$	$1,00 \pm 0,07$
СДО правой маточной артерии	$1,71 \pm 0,06$	$2,92 \pm 0,04^*$
ИР ПМА	$0,44 \pm 0,02$	$0,65 \pm 0,04^*$
ПИ ПМА	$0,57 \pm 0,02$	$1,15 \pm 0,18^*$
СДО левой маточной артерии	$1,78 \pm 0,03$	$2,92 \pm 0,03^{**}$
ИР ЛМА	$0,41 \pm 0,02$	$0,65 \pm 0,02^*$
ПИ ЛМА	$0,58 \pm 0,04$	$1,14 \pm 0,13^{**}$

* — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$.

акцией на тромбомодулин и фактор Виллебранда, а также повышение среди них процента артерий с узким просветом. Кроме того, при преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты как с минимальными клиническими проявлениями гестоза—патологической прибавкой массы, так и без клиники гестоза, наблюдался более высокий процент маточно-плацентарных артерий с положительным продуктом реакции на тромбомодулин, а также более высокий процент среди них артерий с узким просветом, чем при тяжелом гестозе (табл. 2).

Наличие положительной реакции эндотелия маточно-плацентарных артерий базальной пластинки на тромбомодулин и фактор Виллебранда, а также большой процент артерий с узким просветом и положительной реакцией на маркеры эндотелия свидетельствует в пользу неполной децидуальной перестройки эндометриальных отделов маточно-плацентарных артерий при преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты и тяжелом гестозе вследствие нарушения первой волны инвазии трофобласта. Эти данные согласуются с результатами других исследователей. Так, Brosens I. et al. [6], а также Sheppard B.L., Bennar I. [23] и Khong T.Y. et al. [12] показали, что при гестозе миометральные сегменты спиральных артерий сохраняли эндотелий, среднюю оболочку и эластические мембраны, а главное — узкий просвет. По данным Милованова А.П. [3], не только миометральные, но и эндометриальные отделы артерий при гестозе не претерпевают гестационных изменений, т. е. имеется недостаточность

и первой волны инвазии трофобласта. Неадекватная перестройка спиральных артерий децидуальной оболочки и миометрия не специфична для гестоза, а характерна для ВЗРП, диабета, аутоиммунных заболеваний и привычного невынашивания [15].

Наличие у синцитиотрофобласта системы как способствующей, так и препятствующей активации коагуляции в межворсинчатом пространстве, является предметом изучения исследователей в последние годы. Несмотря на огромную поверхность ворсин и площадь их контакта с материнской кровью, кровь в межворсинчатом пространстве не сворачивается, и это обеспечивается многокомпонентной системой антикоагулянтных факторов, экспрессирующихся на мембране синцитиотрофобласта. Все это, несомненно, позволяет провести аналогии между синцитиотрофобластом и эндотелием сосудов.

Аннексин V является основным антикоагулянтным плацентарным протеином и обладает мощными антикоагулянтными способностями *in vitro*. Предположительно, аннексин V образует своеобразный «нит» на поверхности фосфолипидов, защищая их от контакта с факторами свертывания. Вытеснение аннексина V (или разрушение аннексин-V-шита) сопровождается обнажением фосфолипидов, инициацией процесса коагуляции в межворсинчатом пространстве.

Если по мере нарастания тяжести гестоза наблюдалось достоверное увеличение содержания аннексина V в периферической крови, то при преждевременной отслойке нормально располо-

Таблица 2

Экспрессия тромбомодулина и фактора Виллебранда эндотелием эндометриальных сегментов маточно-плацентарных артерий

Группа обследованных/ Показатель	Физиологическое течение беременности, N = 10	Отслойка плаценты без гестоза и с пат. прибавкой массы тела, N = 16	Тяжелое течение гестоза, N = 11
Количество маточно-плацентарных артерий с равномерным присутствием продукта реакции на тромбомодулин, %	35,48 ± 1,08	73,62 ± 1,5***	58,58 ± 1,97***
Количество артерий с узким просветом с реакцией на тромбомодулин, %	12,53 ± 0,91	61,32 ± 1,3***	24,52 ± 1,0***
Количество маточно-плацентарных артерий с равномерным присутствием продукта реакции на фактор Виллебранда, %	32,42 ± 1,7	63,9 ± 1,31***	70,8 ± 1,52***
Количество артерий с узким просветом с реакцией на фактор Виллебранда, %	14,41 ± 1,08	51,43 ± 1,66***	37,14 ± 1,52***

* — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$.

женной плаценты — достоверное снижение его содержания (рис. 1).

Механизмы обнаружения аннексина V в периферической крови недостаточно ясны. Так, в исследованиях Wang X и соавт. [25], показано, что аннексин V не имеет сигнального пептида, т. е. не секретируется в кровь. Попадание в материнский кровоток аннексина V возможно в результате вытеснения его атифосфолипидными антителами, либо вследствие разрушения синцитиотрофобласта. Гипотеза о синцитиотрофобластических мембранах (StM) как источнике появления аннексина V в периферической крови подтверждается обнаружением в периферической крови беременных с физиологическим течением беременности и гестозом элементов синцитиотрофобластических мембран [9].

По-видимому, снижение содержания аннексина V в кровотоке показывает степень повреждения синцитиотрофобласта, поскольку имеется связь падения его уровня со степенью тяжести отслойки плаценты (рис. 2), а также имеется высокая степень корреляционной связи уровня аннексина V в крови и иммунореактивности синцитиотрофобласта на тромбомодулин (коэффициент корреляции $-0,98$).

Аннексин V является не единственным фактором антикоагулянтной защиты в межворсинчатом пространстве. У женщин как с преждевременной отслойкой нормально расположенной

плаценты без гестоза, так и с преждевременной отслойкой плаценты и патологической прибавкой массы тела, а также с тяжелым течением гестоза наблюдалось достоверное уменьшение процента ворсин, в которых отмечено равномерное окрашивание синцитиотрофобласта на тромбомодулин. При преждевременной отслойке плаценты без гестоза и на фоне минимальной клинической картины гестоза наблюдается такой же процент окрашивания синцитиотрофобласта и интенсивность окрашивания, как при тяжелом течении гестоза (табл. 3).

Полученные нами результаты по снижению процента иммунореактивности синцитиотрофобласта и интенсивности иммунореактивности на тромбомодулин могут быть объяснены возможными мутациями в гене тромбомодулина. На возможную связь мутаций в гене тромбомодулина и эмбриональными и плодовыми потерями указывали также F. Franchi et al. [11].

Нами было выявлено также снижение иммунореактивности и интенсивности иммунореактивности синцитиотрофобласта на eNOS у женщин с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты без гестоза и с тяжелым гестозом, что свидетельствует в пользу дефицита оксида азота в межворсинчатом пространстве. У женщин с отслойкой плаценты как без гестоза, так и с патологической прибавкой массы тела, а также с тяжелым течением гестоза без отслойки плаценты наблюдалось достоверное уменьшение процента ворсин с равномерным окрашиванием синцитиотрофобласта на eNOS. При преждевременной отслойке плаценты без гестоза и на фоне минимальной клинической картины гестоза наблюдается такой же

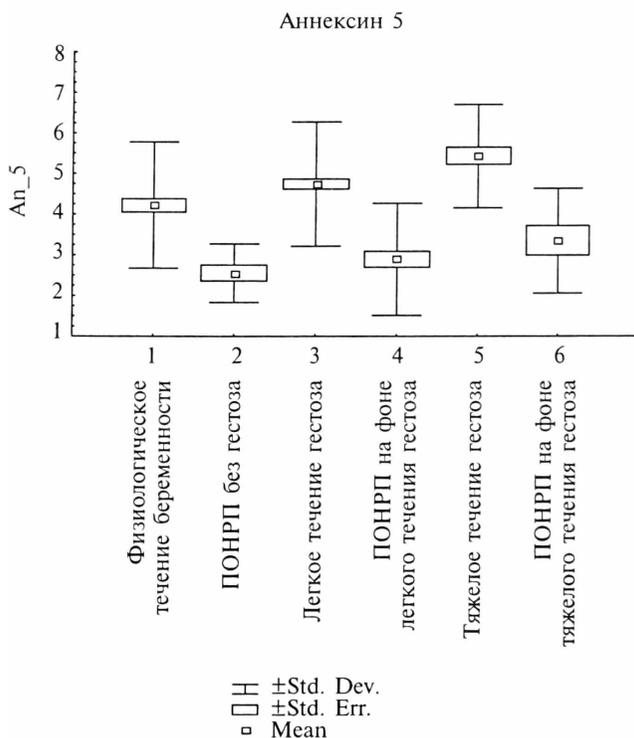


Рис. 1. Динамика аннексина V при гестозе и преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты

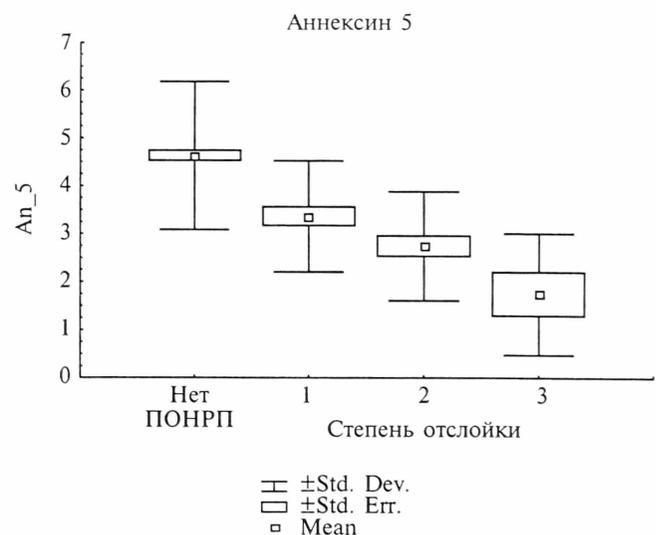


Рис. 2. Содержание аннексина V в крови женщин с различной степенью тяжести отслойки плаценты

Таблица 3

Экспрессия тромбомодулина и eNOS синцитиотрофобластом плацент женщин с физиологическим течением беременности, отслойкой плаценты и гестозом

Группа обследованных/ Показатель	Физиологическое течение беременности, N = 20	Отслойка плаценты без гестоза, N = 13	Отслойка плаценты с патологической прибавкой массы тела, N = 6	Тяжелое течение гестоза, N = 14
Количество ворсин с равномерным присутствием продукта реакции на тромбо- модулин, %	98,66 ± 0,76	66,87 ± 3,73***	68,0 ± 4,48***	71,41 ± 3,11***
Интенсивность окрашивания на тромбомодулин синцитиотрофобласта, %	100 ± 0	33,3 ± 3,77***	26,64 ± 8,49***	44,4 ± 5,55***
Количество ворсин с равномерным присутствием продукта реакции на eNOS, %	97,35 ± 2,25	58,28 ± 2,12***	57,5 ± 3,16***	54,17 ± 3,21***
Интенсивность окрашивания на eNOS синцитиотрофо- бласта, %	100 ± 0	58,75 ± 4,2***	55,72 ± 3,88***	49,9 ± 4,32***

* — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$.

Таблица 4

Частота врожденных дефектов системы гемостаза у женщин с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты и без отслойки плаценты

Группа/Показатель	Обследованные без отслойки плаценты, N = 75	Обследованные с отслойкой плаценты, N = 61	Всего, N = 136
Мутация фактора V Leiden	8(10,7%)	3(5%)	11(8,1%)
Полиморфизм G/A-455 в гене фибриногена	20(26,7%)	12(19,7%)	32(23,6%)
Полиморфизм C677-T в гене MTHFR	22(29,4%)	38***(62,3%)	60(44,2%)
Полиморфизм 4G/5G в гене PAI-1	17(22,7%)	15(24,6%)	32(23,6%)
Полиморфизм P1 A1/A2 в гене Gp IIIa	8(10,7%)	18**(29,5%)	26(19,2%)
Мутация G20210-A в гене протромбина	1(1,4%)	2(3,3%)	3(2,2%)

* — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$.

процент окрашивания синцитиотрофобласта и интенсивность окрашивания, как при тяжелом течении гестоза (табл. 3).

Важным патогенетическим фактором преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты может служить наличие врожденных дефектов системы гемостаза, которые создают неблагоприятный преморбидный фон и способствуют проявлению гиперкоагуляции в межворсинчатом пространстве. Как видно из табл. 4, у женщин с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты наблюдалась достоверно более высокая частота встречаемости полиморфизма C677-T в гене MTHFR (62,3% по сравнению с 29,4% у женщин без отслойки плаценты) и частоты полиморфизма P1 A1/A2 в гене Gp IIIa (29,5% по сравнению с 10,7% у обследованных без отслойки плаценты).

Мы не выявили гомозиготных мутаций фактора V у обследованных с преждевременной от-

слойкой плаценты. Гомозиготный полиморфизм MTHFR наблюдался у 4 женщин с отслойкой плаценты (6,6%), гомозиготный полиморфизм в гене фибриногена — у 2 женщин с отслойкой (3,3%) и 4 женщин с гестозом (9,1%), гомозиготный полиморфизм рецепторов тромбоцитов — у 2 женщин с отслойкой (3,3%). Все обследованные с полиморфизмом PAI-1 были гомозиготны.

У женщин с преждевременной отслойкой плаценты выявлено достоверное увеличение процента сочетания двух и более полиморфизмов генов факторов, регулирующих гемостаз и достоверно меньшее число женщин, не имеющих врожденных дефектов системы гемостаза. Так, сочетание трех дефектов наблюдалось в 18,1% случаев, сочетание двух дефектов — в 26,3% случаев и отсутствие дефектов — в 14,8% случаев, в то время как при физиологическом течении беременности сочетания трех дефектов не наблюдалось, сочетание двух дефектов было в 4,8% и

отсутствие врожденных дефектов системы гемостаза — у 64% обследованных ($p < 0,01$, $p < 0,01$, $p < 0,001$ соответственно).

Таким образом, среди патогенетических механизмов развития преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты необходимо выделить четыре взаимосвязанных друг с другом механизма, приводящие к нарушению кровообращения в межворсинчатом пространстве: нарушение гемодинамики в маточно-плацентарном бассейне, нарушение инвазии трофобласта с неполной децидуальной перестройкой маточно-плацентарных артерий, нарушение целостности синцитиотрофобласта ворсинчатого дерева со снижением местных антикоагуляционных механизмов, а также приобретенные и врожденные тромбофилии.

Литература

1. Айламазян Э.К., Зайнулина М.С., Петрищев Н.Н. К вопросу о маркерах повреждения сосудистой стенки при позднем гестозе // Журн. акуш. и женск. бол. — 1998. — Вып. 1. — С. 19–23.
2. Зайнулина М.С., Петрищев Н.Н. Эндотелиальная дисфункция и ее маркеры при гестозе // Журн. акуш. и женск. бол. — 1997. — Вып. 1. — С. 59–62.
3. Милованов А.П. Патология системы: мать-плацента-плод. Руководство для врачей. — М.: Медицина, 1999. — 448 с.
4. Серов В.Н., Макацария А.Д. Тромботические и геморрагические осложнения в акушерстве. — М. Медицина, 1987. — 288 с.
5. Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. — М.: Триада, 1999. — 816 с.
6. Brosens I., Rens M. On the pathogenesis of placental infarcts in pre-eclampsia // J. Obstet. Gynaecol. Br. Commonw, Sep 1972, 79(9). — P. 794–9.
7. Brosens J.J., Pijnenborg R., Brosens I.A. The myometrial junctional zone spiral arteries in normal and abnormal pregnancies // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2002, 187(5).
8. Chichakli L.O., Atrash H.K., MacKay A.P., Musani A.S., Berg C.J. Pregnancy-related mortality in the United States due to hemorrhage: 1979–1992. Obstet. Gynaecol. — 1999, 94(5 Pt 1). — P. 721–5.
9. Cockell A.P., Learmont J.G., Smarason A.K., Redman C.W., Sargent I.L., Poston L. Human placental syncytiotrophoblast microvillous membranes impair maternal vascular endothelial function // Br. J. Obstet. Gynaecol. — 1997, Feb., 104(2). — P. 235–40.
10. Jurgens H., Lindemann G., Raber G. Precocious loosening of placenta and infant mortality / Zentralbl. Gynakol., 1974, Jun. 21, 96(25). — P. 785–92.
11. Franchi F., Bigussi E., Cetin I., Facchetti F., Radaelli T., Bozzo M., Pardi G., Faioni E. Mutations in the trombosmodulin and the endothelial protein C receptor genes in the women with lat loss // British Journal of Haematology. — 2001. — 01-Sep., 114(3). — P. 641–6.
12. Khong T.Y., Sawyer I.H., Heryet A.R. // An immunohistologic study of endothelialization of uteroplacental vessels in human pregnancy — evidence that endothelium is focally disrupted by trombosplast in preeclampsia. Am. J. Obstet. Gynaecol. — 1992. — Sep., 167930. — P. 751–6.
13. Knight M., Redman C.W., Linton E.A., Sargent I.L. Shedding of syncytiotrophoblast microvilli into the maternal circulation in preeclamptic pregnancies // Br. J. Obstet. Gynaecol. — 1998, Jun., 105(6). — P. 632–40.
14. Krikun G., Lockwood C.J., Wu X.X., Zhou X.D., Guller S., Calandri C., Guha A., Nemerson Y., Rand J.H. The expression of the placental anticoagulant protein, annexin V, by villous trophoblasts. Immunolocalization and in vitro regulation. Placenta; 1994; 15: 601–12.
15. Labarrere C.A., Faulk W.P. Antigenic identification of cells in spiral artery trophoblast invasion: validation of histologic studies by triple-antibody immunocytochemistry // Am. J. Obstet. Gynaecol. — 1994. — Jul., 171(1). — P. 165–171.
16. Nishida H., Masamichi S., Kurechi K., Asada A., Kubo S., Funakawa H. Fetal growth curve of Japanese. Acta Neonat Jpn, 1984; 20: 90–97.
17. Rand J.H., Wu X.X., Andree H.A., lockwood C.J., Guller S., Scher J., Harpel P.C. Pregnancy loss in the antiphospholipid-antibody syndrome — a possible thrombotic mechanism // N. Engl. J. Med. — 1997, Jul., 17, 337(3). P. 154–60.
18. Rand J.H., Wu X.X., Guller S., Gil J., Guha A., Scher G., Lockwood C.J. Reduction of annexin V (placental anticoagulant protein-1) on placental villi of women with antiphospholipid antibodies and recurrent spontaneous abortion // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1994, Dec., 171(6). — P. 1566–72.
19. Rand J.H., Wu X., Guller S., Scher J. Antiphospholipid immunoglobulin G antibodies reduce annexin V levels on syncytiotrophoblasts apical membranes and in culture media of placental villi // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1997, Oct., 177(4). — P. 918–23.
20. Rand J.H., Wu X.X., Guller S., Gil J., Guha A., Scher J., Lockwood C.J. Reduction of annexin V (placental anticoagulant protein) on placental villi of women with antiphospholipid antibodies and recurrent spontaneous abortion // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1994; 171: 1566–1572.
21. Rutherford R.A., McCarthy A., Sullivan M.H., Elder M.J., Polak J.M., Wharton J. Nitric oxide synthase in human placenta and umbilical cord from normal, intrauterine growth-related and preeclamptic pregnancies // Br. J. Pharmacol. — 1995, Dec., 116(8). — P. 3099–109.
22. Sato Y. Distribution and motion of calphobindin in the human body. Acta Obstet Gynaecol Jpn. — 1991, 43:65–72.
23. Sheppard B.L., Bonnar J. Uteroplacental hemostasis in intrauterine fetal growth retardation. Semin. Thromb. Hemost. — 1999, 25(5). — P. 443–6.
24. Verspyck E., Le Cam-Duchez V., Borg J.Y., Marpeau L. Inherited thrombophilia and pregnancy // J. Gynaecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris) — 2000, May, 29(3). — P. 227–9.
25. Wang X., Campos B., Kaetzel M.A., Dedman J.R. Secretion of annexin V from cultured cells requires a signal peptide. Placenta. — 2001, Nov., 22(10). — P. 837–45.

Е.В. Шилицына¹,
Е.А. Оржесковская¹,
К.А. Бабкина¹, А.М. Савичева¹,
Н.А. Микая², О.О. Орлова¹,
И.К. Юркова¹

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

²НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова
РАМН, Санкт-Петербург

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВИРУСНОЙ НАГРУЗКИ И СТАТУСА ДНК ВИРУСА ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА 16 ТИПА МЕТОДОМ ПЦР В РЕАЛЬНОМ ВРЕМЕНИ

■ Интеграция ДНК вируса папилломы человека в ДНК клетки-хозяина рассматривается как ключевое событие в злокачественной трансформации эпителиальных клеток при раке шейки матки (РШМ). В результате интеграции нарушается интактность вирусных генов E1 и E2 и, как следствие, регуляция экспрессии онкогенных белков ВПЧ E6 и E7. В данной работе показано, что вирус папилломы человека 16 типа является самым распространенным типом высокого онкогенного риска у женщин с патологией шейки матки, причем частота встречаемости ВПЧ 16 типа увеличивается со степенью неопластических изменений эпителия шейки. С использованием метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени были определены количество копий и статус вирусной ДНК ВПЧ 16 типа в клинических пробах, и установлена ассоциация степени дисплазии с вирусной нагрузкой и физическим статусом вируса.

■ **Ключевые слова:** вирус папилломы человека; цервикальная интраэпителиальная неоплазия; рак шейки матки; интеграция; физический статус ДНК

Введение

Одним из важнейших достижений в области изучения рака является установление этиологической роли некоторых типов вируса папилломы человека (ВПЧ) в развитии рака шейки матки (РШМ). За последние годы накоплено большое количество эпидемиологических и молекулярно-биологических данных, подтверждающих связь между опухолевым процессом и наличием вирусного генетического материала.

РШМ является очень редким следствием папилломавирусной инфекции (ПВИ), и даже в случаях тяжелой дисплазии может происходить спонтанная регрессия заболевания. В этой связи выработка критериев, с помощью которых можно распознать клинически значимую инфекцию, способную развиться в заболевание, представляется вопросом первостепенной важности. В качестве таких критериев в настоящее время рассматриваются:

- инфицирование онкогенными типами и молекулярными вариантами вируса;
- персистенцию папилломавирусной инфекции;
- высокую вирусную нагрузку;
- инфицирование несколькими онкогенными типами папилломавируса;
- интеграцию вирусной ДНК в клеточный геном.

В настоящее время охарактеризовано более 80 типов ВПЧ и показано, что около 40 типов могут вызывать заболевания аногенитального тракта. Типы ВПЧ, инфицирующие слизистые оболочки аногенитального тракта, разделяют на группы низкого и высокого онкогенного риска. Самым распространенным типом ВПЧ высокого онкогенного риска является 16 тип. Его обнаруживают более чем в 50% случаев РШМ [10].

Ключевым событием в злокачественной трансформации эпителиальных клеток считается интеграция ДНК вируса в ДНК клетки-хозяина. Процесс интеграции сопровождается разрушением открытых рамок считывания генов E1 и E2, продукты которых участвуют в регуляции экспрессии онкогенных белков ВПЧ E6 и E7 [6]. Как правило, на ранних стадиях опухолевого процесса вирусная ДНК выявляется в эписомной форме, тогда как на поздних стадиях — в интегрированной [7]. Недавно был предложен высокочувствительный метод определения физического статуса ВПЧ с применением ПЦР в реальном времени, с помощью которого было показано, что интеграция вируса может происходить на самых ранних стадиях заболевания, когда еще нет цитологических доказательств неопластических изменений [11, 12]. ПЦР в реальном времени позволяет с высокой точностью определить как вирусную нагрузку, так и статус вирусной ДНК — два параметра, которые наряду с типом ВПЧ рассматриваются в настоящее время в качестве критериев, позво-

ляющих прогнозировать течение ПВИ и ассоциированных с нею злокачественных изменений. Использование метода ПЦР в реальном времени для определения статуса вирусной ДНК основывается на следующих допущениях:

- при интегрированной форме ДНК ВПЧ ген E2 не обнаруживается;
- при эписомной форме вируса количество копий гена E2 равно количеству копий гена E6;
- если в клеточный геном интегрирована только часть вируса, число копий гена E2 меньше числа копий гена E6.

Несмотря на то что интеграция ДНК ВПЧ в клеточный геном рассматривается многими авторами как ключевой фактор риска неопластической прогрессии, остается еще много вопросов относительно биологической и клинической значимости явления интеграции, а также распространенности интегрированных форм вируса, особенно в преинвазивных повреждениях.

Целью данного исследования явилось определение вирусной нагрузки и статуса ДНК ВПЧ 16 типа с использованием ПЦР в реальном времени и оценка прогностических возможностей этих факторов. Для достижения поставленной цели планировалось протестировать клинические пробы, полученные от пациенток с патологией шейки матки, с применением типоспецифических праймеров и выявить пробы, содержащие ВПЧ 16 типа, затем определить вирусную нагрузку и статус вирусной ДНК и проанализировать полученные результаты в свете данных цитологических исследований.

Материалы и методы

Клинический материал. Клинический материал был получен от пациенток НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН и НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова РАМН. Соскобы эпителия цервикального канала собирали дакроновыми щеточками в пробирки «Эппендорф» объемом 1,5 мл, содержащие 300 мкл транспортной среды (ЦНИИ эпидемиологии, Москва). Одновременно с материалом для исследования на ВПЧ брали материал для цитологического исследования.

Цитологические исследования. Цитологические исследования соскобов эпителия цервикального канала проводились в лабораториях патоморфологии НИИ акушерства и гинекологии и НИИ онкологии. Для представления результатов цитологических исследований использовали следующие обозначения:

- ЦИН I (цервикальная интраэпителиальная неоплазия I степени или легкая дисплазия);

- ЦИН II (цервикальная интраэпителиальная неоплазия II степени или умеренная дисплазия);

- ЦИН III (цервикальная интраэпителиальная неоплазия III степени или карцинома *in situ*);

- цитологически нормальные мазки определяли как ЦН.

Выделение ДНК. Выделение ДНК из клинических проб проводили с использованием тест-системы «ДНК-сорб-А» (ЦНИИ Эпидемиологии, Москва) в соответствии с инструкцией производителя.

Полимеразная цепная реакция. Цервикальные образцы анализировали с помощью общих праймеров GP5+/GP6+, фланкирующих фрагмент гена L1 ВПЧ [14]. Реакцию проводили в реакционном объеме 50 мкл, содержащем 50 мМ KCl, 10 мМ Tris-HCl pH 8,3, каждого дезокси-нуклеозидтрифосфата 200 мкМ, 3,5 мМ MgCl₂, 1 единицу Taq-полимеразы, 50 пмол каждого из праймеров GP5+

+ (5'-TTTGGTACTGTGGTAGATACTAC-3') и GP6+ (3'-СТТАТАСТАААТGTCAAАТААААААG-5') и 10 мкл образца ДНК. Амплификацию осуществляли в программируемом термостате Терцик (ДНК-технология, Москва) при следующем температурном режиме: 94°C 4 мин; 94°C 1 мин, 40°C 2 мин, 72°C 1,5 мин (40 циклов); 72°C 4 мин. Анализ продуктов реакции проводили в 1,5% агарозном геле, который окрашивали бромистым этидием (0,5 мкг/мл); в ультрафиолетовом свете наблюдали амплифицированные специфические фрагменты длиной 150 п.о.

Тилирование ВПЧ. Для выявления и дифференциации ДНК вирусов папилломы человека высокого канцерогенного риска (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 52, 56, 58, 59, 66) в соскобах эпителия цервикального канала использовали тест-системы «АмплиСенс ВПЧ высокого риска» (ЦНИИ эпидемиологии, Москва). Анализ проводили в полном соответствии с инструкцией производителя.

Получение стандарта для количественной ПЦР в реальном времени. ВПЧ 16 типа, клонированный в плазмиду pBR322, был любезно предоставлен доктором E.M. de Villiers (Центр изучения рака, Университет Гейдельберга, Германия). Приготовление компетентных клеток *Escherichia coli* штамм JM107 и трансформацию их плазмидой pBR322, содержащей геном ВПЧ 16 типа, проводили в соответствии с методикой, описанной H. Inoue [5]. Для выделения плазмидной ДНК использовали методику, предложенную Lee S.Y. и соавт. [8]. Концентрацию ДНК измеряли на спектрофотометре Smart Spec 3000 (Bio-Rad, USA).

Полимеразная цепная реакция в реальном времени. Полимеразную цепную реакцию в реальном времени выполняли в термоциклере с оптическим блоком iQ iCycler (Bio-Rad, USA) при следующем температурном режиме: 2 мин при 50°C, 10 мин при 95°C и 40 двухшаговых циклов 15 сек при 95°C и 1 мин при 60°C. Реакцию проводили в объеме 25 мкл, содержащем 10 мМ Tris-HCl pH 8,3, каждого дезоксинуклеозидтрифосфата 200 мкМ, 50 мМ KCl, 3 мМ MgCl₂, 1 единицу Taq-полимеразы, 15 пмол каждого праймера, 5 пмол зонда и 5 мкл ДНК. Праймеры и зонды для амплификации фрагментов ранних генов E2 и E6 [12] представлены в табл. 1.

Стандартные кривые были получены амплификацией серии последовательных разбавлений от 5×10⁷ до 5×10² стандарта. Для этих разбавлений была показана линейная зависимость логарифма копий стандарта от количества циклов. Все реакции проводили в двух пробирках. Результаты были пересчитаны на 50 нг клеточной ДНК.

Статистическая обработка данных. Оценку ассоциации стадии заболевания с частотой встречаемости ВПЧ 16 типа, а также с инфицированием несколькими типами ВПЧ проводили с использованием 2-теста. Для анализа ассоциации степени дисплазии с вирусной нагрузкой и статусом вирусной ДНК использовали критерий Крускала-Уоллиса (H-тест).

Результаты

Клинический материал (соскобы эпителия цервикального канала) был получен от 105-и пациенток с патологией шейки матки: эрозией, эктопией, лейкоплакией, диспластическими изме-

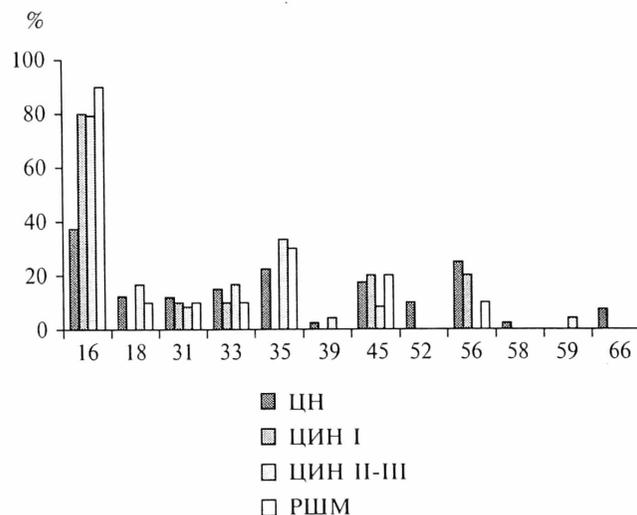


Рис. 1. Частота встречаемости типов ВПЧ высокого онкогенного риска в группах с различными данными цитологических исследований

нениями эпителия шейки матки и РШМ. В 88-ми пробах был обнаружен ВПЧ методом ПЦР с применением общих праймеров GP5+/GP6+ к фрагменту гена L1. ВПЧ высокого онкогенного риска (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 52, 56, 58, 59 и 66 типов) были выявлены в 84-х пробах. У 40 пациенток из 84-х эпителий шейки матки был без атипии, ЦИН I была определена в 10-ти случаях, ЦИН II и III — в 24-х случаях. Десяти пациенткам был поставлен диагноз плоскоклеточной карциномы. Результаты определения типов ВПЧ высокого онкогенного риска у этих пациенток представлены на рис. 1. Вирус папилломы 16 типа был обнаружен почти в 61% всех случаев, остальные типы распределились по частоте встречаемости следующим образом: 35 тип — 23,8%, 56 тип — 15,5%, 33 тип — 14,2%, 45 тип — 14,2%,

Таблица 1

Праймеры и зонды для ПЦР в реальном времени

Название	Последовательность (5'>3')
Праймер 1, 16E2F	AACGAAGTATCCTCTCCCTGAAATTAATAG
Праймер 2, 16E2R	CCAAGGCGACGGCCTTG
Зонд 16E2PRO	(FAM)-CACCCGCCGCGACCCATA-(TAMRA)
Праймер 1, 16E6F	GAGAAGTCAATGTTTCAGGACC
Праймер 2, 16E6R	TGTATAGTTGTTTCAGCTCTGTGC
Зонд 16E6PRO	(FAM)-CAGGAGCGACCCAGAAAGTTACCACAGTT-(TAMRA)

Таблица 2

Показатели инфицирования одним и несколькими типами ВПЧ в группах с различными цитологическими данными

Кол-во типов ВПЧ	Всего (n = 84)	ЦН (n = 40)	ЦИН I (n = 10)	ЦИН II-III (n = 24)	РШМ (n = 10)
Один тип ВПЧ	48 (57%)	23 (57,5%)	6 (60%)	14 (58,3%)	5 (50%)
Два и более типа ВПЧ	36 (43%)	17 (42,5%)	4 (40%)	10 (41,7%)	5 (50%)

18 тип — 11,9%, 31 тип — 10,7%, 52 тип — 4,8%, 66 тип — 3,6%, 39 тип — 2,4%, 58 и 59 типы — 1,2%. В 43% (36 из 84) было обнаружено два и более типа ВПЧ (табл. 2). Инфицирование несколькими типами ВПЧ не было ассоциировано со степенью дисплазии ($p = 0,998$).

Частота встречаемости 16 типа ВПЧ была ассоциирована со стадией заболевания ($p < 0,001$):

- при патологии шейки матки без атипии она составила 37,5% (15 случаев из 40);
- при дисплазии I степени — 80,0% (8 случаев из 10);
- при дисплазии II-III степени — 79,2% (19 случаев из 24);
- при плоскоклеточной карциноме — 90% (9 случаев из 10) (рис. 1).

ВПЧ 16 типа был обнаружен в 51-й пробе: 15-и проб были получены от пациенток без ати-

пии, 8-и от пациенток с ЦИН I, 19-и — от пациенток с ЦИН II-III, 9 — от пациенток с РШМ. В одной из проб, полученных от пациенток с РШМ, не удалось амплифицировать фрагмент гена E6 — данная проба была исключена из анализа. Таким образом, физический статус ДНК ВПЧ 16 типа был определен в 50-и пробах.

Принципиальной особенностью ПЦР в реальном времени является возможность следить за накоплением продуктов амплификации непосредственно во время реакции. Оптический модуль осуществляет динамическое измерение флуоресценции, генерируемой пришитыми к зондам флуорофорами. Увеличение флуоресценции, отражающее динамику накопления продуктов амплификации, отображается на дисплее прибора в конце каждого цикла. ПЦР в реальном времени позволяет точно определить количество

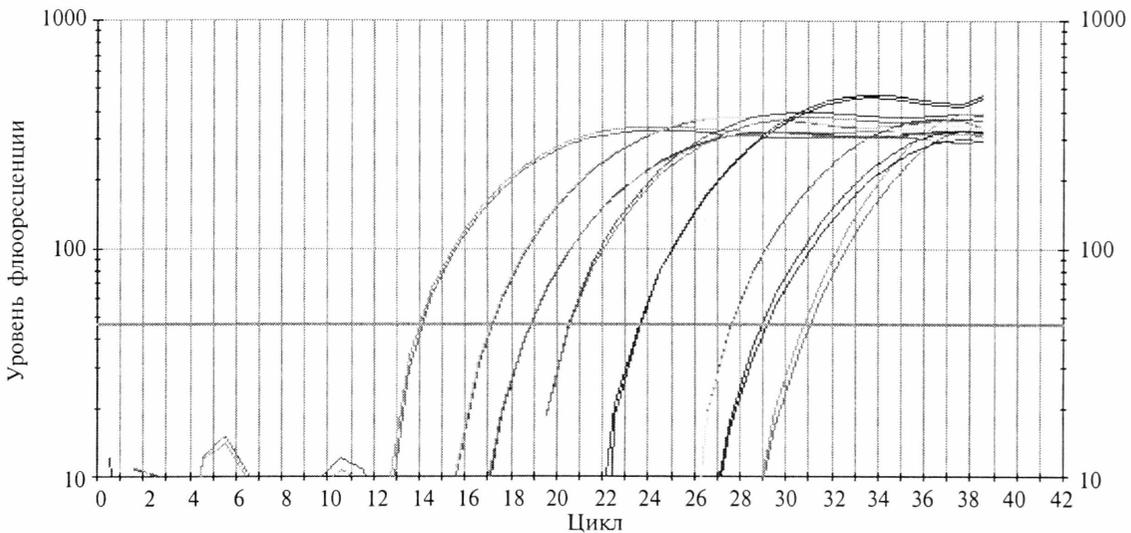


Рис. 2. График амплификации фрагмента гена E2 ВПЧ 16 типа в серии 10-кратных разведений стандарта ($5 \times 10^7 - 5 \times 10^2$) и двух клинических пробах (314 и 345)

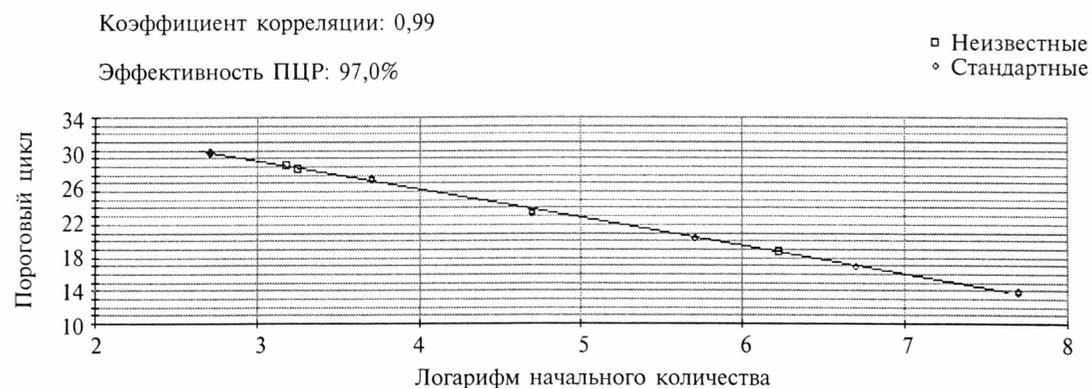


Рис. 3. Стандартная кривая, полученная в результате амплификации фрагмента гена E2 ВПЧ 16 типа в серии 10-кратных разведений стандарта ($5 \times 10^7 - 5 \times 10^2$) и в двух клинических пробах (314 и 345)

Таблица 3

Количество копий ДНК ВПЧ 16 типа в клинических пробах*

Группы пациенток (по результатам цитологических исследований)	Диапазон значений	Среднее число копий ДНК
ЦН (n = 15)	$2 \times 10^1 - 3,9 \times 10^5$	4×10^4
ЦИН I (n = 8)	$4,4 \times 10^1 - 1,5 \times 10^6$	$2,8 \times 10^5$
ЦИН II-III (n = 19)	$1,3 \times 10^1 - 5,2 \times 10^7$	$4,4 \times 10^6$
РШМ (n = 8)	$6 \times 10^1 - 8,4 \times 10^6$	$2,3 \times 10^6$

* — на 50 нг тотальной ДНК

копий исследуемой ДНК в клинической пробе, так как исходное количество исследуемой матрицы оценивается по началу логарифмической фазы реакции, а не по количеству продуктов амплификации в конце реакции. На рис. 2 представлен график амплификации фрагмента гена E2 ВПЧ 16 типа в серии 10-кратных разведений стандарта ($5 \times 10^7 - 5 \times 10^2$) и двух пробах ДНК, выделенной из клинического материала. Концентрацию ДНК в исследуемых пробах определяли с помощью стандартной кривой (рис. 3). Вирусную нагрузку рассчитывали как количество копий гена E6 ВПЧ 16 типа на 50 нг тотальной ДНК. Среднее количество копий ДНК ВПЧ 16 типа возрастало с увеличением степени дисплазии. Если в случаях цитологической нормы оно составляло 4×10^4 копий вирусной ДНК на 50 нг клеточной ДНК, то у пациентов с ЦИН I — $2,8 \times 10^5$, а у пациенток с ЦИН II-III и РШМ — $4,4 \times 10^6$ и $2,3 \times 10^6$ соответственно (табл. 3). С использованием критерия Крускала-Уоллиса установлено, что различия в значениях вирусной нагрузки на

разных стадиях заболевания статистически значимы ($p < 0,001$).

Для оценки формы ДНК вируса использовали отношение числа копий гена E2 к числу копий гена E6 (E2/E6). Форму ДНК определяли как интегрированную, если ген E2 не обнаруживали (E2/E6 = 0), эписомную — если количество копий гена E2 равнялось количеству копий гена E6 (E2/E6 = 1). Если число копий гена E2 было меньше числа копий гена E6, форму ДНК определяли как смешанную (E2/E6 < 1) [12].

Результаты определения статуса ДНК ВПЧ 16 типа в клинических пробах представлены на рис. 4. У женщин без атипии эписомную форму ДНК вируса типа выявили в 3-х случаях из 15-ти, смешанную — в 12-ти. В случаях легкой дисплазии эписомная форма ДНК была обнаружена в 2-х пробах из 8-ми, смешанная — в 6-ти. В пробах, полученных от женщин без атипии и с ЦИН I, интегрированная форма вируса не встречалась. При умеренной и тяжелой дисплазии эписомная форма ВПЧ была обнаружена в одном случае из 19-ти, смешанная — в 17-ти, и в одной пробе была выявлена интегрированная форма ДНК. У женщин с РШМ эписомная форма вируса была выявлена в 3-х случаях из 10-ти, смешанная — в 4-х, интегрированная — в одном.

Мы получили несколько иную картину распространенности различных форм ДНК вируса 16 типа, когда включили в анализ случаи инфицирования только 16 типом (рис. 5). В 2-х из 6-ти случаев цитологической нормы была выявлена эписомная форма ДНК, в 4-х — смешанная. В одной из 4-х проб, полученных от женщин с легкой дисплазией, была обнаружена эписомная

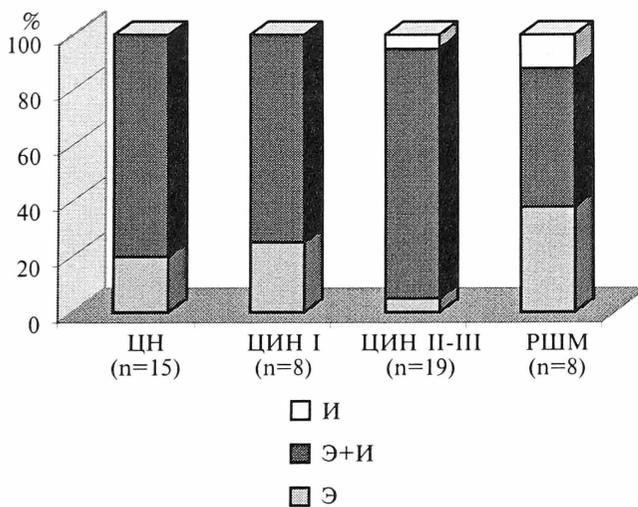


Рис. 4. Статус ДНК ВПЧ 16 типа во всех случаях инфицирования 16 типом:

И — интегрированная форма ДНК; Э + И — сочетание эписомной и интегрированной форм ДНК; Э — эписомная форма ДНК

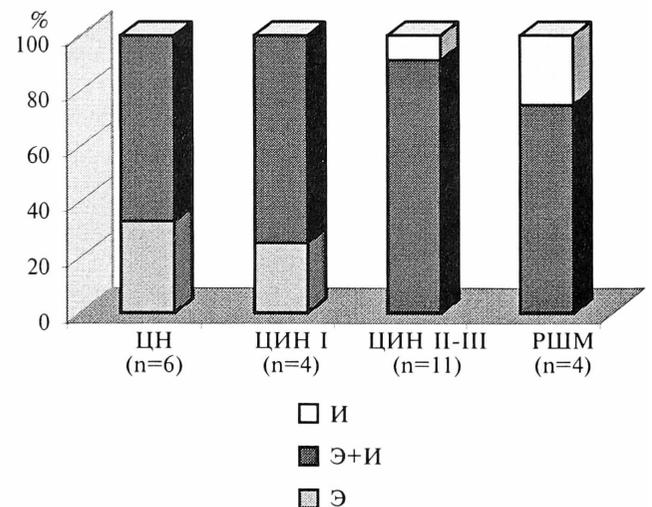


Рис. 5. Статус ДНК ВПЧ 16 типа в случаях инфицирования только 16 типом ВПЧ:

И — интегрированная форма ДНК; Э + И — сочетание эписомной и интегрированной форм ДНК; Э — эписомная форма ДНК

форма ДНК ВПЧ, в 3-х — смешанная. При высокой степени дисплазии и плоскоклеточной карциноме эписомная форма вируса не встречалась. У 10-ти из 11-ти женщин с высокой степенью дисплазии (II–III) ВПЧ 16 типа был выявлен в смешанной форме, у одной — в интегрированной. Одна из 4-х проб, полученных от женщин с РШМ, содержала интегрированную форму ДНК ВПЧ 16 типа, 3-х — смешанную. Применение критерия Крускала–Уоллиса для случаев инфицирования только 16 типом ВПЧ позволило выявить ассоциацию между степенью дисплазии и степенью интеграции, определяемой отношением количества копий гена E2 к количеству копий гена E6 ($p < 0,25$).

Обсуждение результатов

Характерной особенностью папилломавирусов является высокая гетерогенность, которая прослеживается между изолятами различных этнических групп, в пределах одной популяции и даже у одного и того же человека [3]. С использованием типоспецифических праймеров, предназначенных для детекции 12-ти самых распространенных типов ВПЧ высокого онкогенного риска, мы определили тип вируса в 88-ми пробах, полученных от женщин с патологией шейки матки. На первом месте по распространенности оказался 16 тип, встречающийся почти в 61% всех случаев, остальные типы значительно уступали ему по частоте встречаемости. Интересно отметить, что второе место по частоте встречаемости занял не 18, а 35 тип, который к тому же гораздо чаще обнаруживался в случаях инфицирования несколькими типами ВПЧ, чем в случаях моноинфекции. ВПЧ 39, 52, 58, 59 и 66 типов в случаях карциномы не встречались, что может быть объяснено, однако, небольшим размером выборки.

На сегодняшний день не существует единого мнения о значимости множественной ПВИ для неопластической прогрессии, и данные о связи множественной ПВИ и степени заболевания противоречивы. В нашем исследовании в 43% случаев пациентки были инфицированы двумя и более типами вируса, и инфицирование несколькими типами вируса не было связано со стадией заболевания. По мнению многих авторов, множественная ПВИ, возможно, лишь отражает обычную сексуальную трансмиссию одновременно нескольких типов ВПЧ. Если учесть, что исследования на выявление ВПЧ становятся важным элементом в скрининге цервикальных неоплазий и РШМ, необходимость дальнейшего изучения данного аспекта не вызывает сомнений.

В качестве одного из факторов риска неопластической прогрессии рассматривается высокая вирусная нагрузка, однако ее прогностическая ценность на сегодняшний день однозначно не определена. Swan D.C. и соавт. (1999), сравнивая возможности разных методов при определении вирусной нагрузки, отметили, что ни один из применяемых в настоящее время методов не позволяет оценить количество копий ДНК вируса с такой точностью, как метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени [15]. С помощью этого метода они исследовали связь между количеством копий ДНК ВПЧ 16, 18, 31 и 45 типов и степенью дисплазии и показали, что среднее число копий ДНК существенно варьировалось в зависимости от типа ВПЧ, причем самые высокие показатели вирусной нагрузки были зарегистрированы для ВПЧ 16 типа. Кроме того, среднее количество копий ДНК ВПЧ 16 типа резко возрастало с увеличением степени дисплазии. Интересно отметить, что для других типов вируса данная закономерность не прослеживалась. Исследуя связь между количеством копий ДНК ВПЧ 16 типа и степенью дисплазии, Peitsaro P. и соавт. (2002) также пришли к выводу, что прогрессия заболевания тесно связана с вирусной нагрузкой [12]. Авторы высказали предположение, что первоначально большое число копий генома ВПЧ увеличивает вероятность интеграции вирусной ДНК в геном хозяина и, как следствие, развития заболевания.

Уже в ранних работах по изучению статуса генома ВПЧ было показано, что интеграция ВПЧ в клеточный геном может происходить на ранних стадиях заболевания, и эписомная и интегрированная формы вируса могут выявляться одновременно [2, 9]. Согласно полученным нами данным, в 12-ти из 15-ти проб, полученных от женщин без атипии, и в 6-ти из 8-ми проб, полученных от женщин с легкой дисплазией, часть ВПЧ 16 типа находилась в эписомной форме, часть — в интегрированной. Только в двух пробах вирусная ДНК была полностью интегрирована в клеточный геном: одна проба была получена от пациентки с карциномой *in situ*, вторая — от пациентки с раком шейки матки. В обоих случаях в пробах был обнаружен вирус только 16 типа.

Существует мнение, что характер интеграции ВПЧ 16 типа отличается от характера интеграции ВПЧ других онкогенных типов. Так, для ВПЧ 18, 31, 33, 35, 52 и 58 типов показано, что в случаях дисплазий и РШМ вирусный геном почти всегда интегрирован в геном хозяина, тогда как геном ВПЧ 16 типа может существовать в эписомной форме даже при карциноме [4, 13]. В свете полученных нами данных большой интерес вы-

зывают результаты работы, авторы которой изучали связь между физическим статусом вируса папилломы 16 и 18 типов и клиническими параметрами в 89 случаях дисплазий высокой степени и карцином [1]. ДНК вируса 16 типа была выявлена как в интегрированной (35%), так и в эписомной (38%) формах; в 28% случаев были обнаружены обе формы ДНК. В противоположность этому во всех случаях выявления вируса 18 типа вирусная ДНК присутствовала исключительно в интегрированной форме. Особенно интересным представляется наблюдение авторов, что ДНК вируса 16 типа чаще обнаруживалась в эписомной форме в случаях, когда имела место инфекция обоими типами вируса, чем в случаях, когда присутствовала ДНК только 16 типа. Авторы предположили существование своего рода конкуренции за клеточные сайты интеграции. Полная интеграция ВПЧ 18 типа в клеточный геном, по мнению авторов, может свидетельствовать о возможных различиях в поведении разных типов вируса при онкогенной трансформации и особой «агрессивности» некоторых типов ВПЧ. Возможно также, что в случаях инфицирования несколькими типами вируса в геном хозяина встраивается тип вируса, изначально представленный в большем количестве. В нашем исследовании в 1-м из 19-ти случаев дисплазии высокой степени (ЦИН II-III) и в 3-х из 8-ми случаев плоскоклеточной карциномы ДНК вируса содержалась в эписомной форме. Интересно отметить, что во всех этих случаях имела место коинфекция другими типами вируса и, более того, количество ВПЧ 16 типа в этих случаях было относительно невелико — от 6×10^1 до $6,7 \times 10^2$ копий ДНК на 50 нг тотальной ДНК.

Чтобы в полной мере оценить прогностическую значимость полученных нами результатов, мы планируем продолжение данной работы и анализ повторного материала от этих женщин. Не вызывает сомнений, что всестороннее изучение явления интеграции ДНК ВПЧ в клеточный геном будет способствовать как пониманию биологии неоплазий, так и выработке критериев, позволяющих прогнозировать течение заболевания.

Литература

1. Badaracco G., Venuti A., Sedati A., Marcante M.I. HPV16 and HPV18 in genital tumors: significantly different levels of viral integration and correlation to tumor invasiveness // *J. Med. Virol.* — 2002. — Vol. 67. — P. 574-582.
2. Cullen A.P., Reid R., Campion M., Lorincz A.T. Analysis of the physical state of different human papillomavirus DNAs in intraepithelial and invasive cervical neoplasms // *J. Virol.* — 1991. — Vol. 65. — P. 606-612.
3. Herrington C.S. Human papillomavirus and cervical neoplasia. Classification, virology, pathology, and epidemiology // *J. Clin. Pathol.* — 1994. — Vol. 47. — P. 1066-1072.
4. Hudelist G., Manavi M., Pischinger K.I. et al. Physical state and expression of HPV DNA in benign and dysplastic cervical tissue: different levels of viral integration are correlated with lesion grade // *Gynecol. Oncol.* — 2004. — Vol. 92. — P. 873-880.
5. Inoue H., Nojima H., Okayama H. High efficiency transformation of with *Escherichia coli* plasmids // *Gene* — 1990. — Vol. 96. — P. 23-28.
6. Jeon S., Lambert P.F. Integration of human papillomavirus type 16 DNA into the human genome leads to increased stability of E6 and E7 mRNAs: implications for cervical carcinogenesis // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1995. — Vol. 92. — P. 1654-1658.
7. Klaes R., Woerner S.M., Ridder R. et al. Detection of high-risk cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer by amplification of transcripts derived from integrated papillomavirus oncogenes // *Cancer Res.* — 1999. — Vol. 59. — P. 6132-6136.
8. Lee S.Y., Rasheed A. A simple procedure for maximum yield of high-quality plasmid DNA // *Biotechniques* — 1990. — Vol. 9. — P. 676-679.
9. Lehn H.L., Villa L.L., Marziona F. et al. Physical state and biological activity of human papillomavirus genomes in precancerous lesions of the female genital tract // *J. Gen. Virol.* — 1998. — Vol. 69. — P. 187-196.
10. Munoz N., Bosch F.X., de Sanjose S. et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — Vol. 348. — P. 518-527.
11. Nagao S., Yoshinouchi M., Miyagi Y., Hongo A., Kodama J., Itoh S., Kudo T. Rapid and sensitive detection of physical status of human papillomavirus type 16 DNA by quantitative real-time PCR // *J. Clin. Microbiol.* — 2002. — Vol. 40. — P. 863-867.
12. Peitsaro P., Johansson B., Syrjanen S. Integrated human papillomavirus type 16 is frequently found in cervical cancer precursors as demonstrated by a novel quantitative real-time PCR technique // *J. Clin. Microbiol.* — 2002. — Vol. 40. — P. 886-891.
13. Pirami L., Giache V., Becciolini A. Analysis of HPV16, 18, 31, and 35 DNA in pre-invasive and invasive lesions of the uterine cervix // *J. Clin. Pathol.* — 1997. — Vol. 50. — P. 600-604.
14. Roda Husman A.M., Walboomers J.M.M., van den Brule A.J.C. et al. The use of general primers GP5 and GP6 elongated at their 3' ends with adjacent highly conserved sequences: improved human papillomavirus detection by PCR // *J. General Virol.* — 1995. — Vol. 76. — P. 1057-1062.
15. Swan D.C., Tucker R.A., Tortolero-Luna G. et al. Human papillomavirus (HPV) DNA copy number is dependent on grade of cervical disease and HPV type // *J. Clin. Microbiol.* — 1999. — Vol. 37. — P. 1030-1034.

DETERMINATION OF VIRAL LOAD AND STATE OF HUMAN PAPILOMAVIRUS TYPE 16 USING REAL-TIME PCR

Shipitsyna E.V., Orzheskovskaya E.A., Babkina K.A., Savicheva A.M., Mikaya N.A., Orlova O.O., Yurkova I.K.

■ **Summary:** Integration of HPV DNA into the host genome is considered to be a key event in malignant transformation. This process results in disruption of E1 and E2 HPV genes, which is followed by up-regulation of HPV E6 and E7 oncogenes expression. It has been shown in this study that HPV type 16 is the most prevalent high-risk type in women with pathology of the cervix, with the frequency of HPV type 16 detection increasing along with the degree of neoplasia. With the use of real-time polymerase chain reaction the number of HPV type 16 DNA copies and its state were determined in clinical specimens. It was shown that the degree of the disease is associated with viral load and HPV physical state.

■ **Key words:** human papillomavirus; cervical intraepithelial neoplasia; cervical cancer; integration; physical status of DNA

**И.А. Семенов,
Н.Г. Павлова, Д.А. Ниаури,
Л.Х. Джемлиханова**

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

ОСОБЕННОСТИ КРОВОТОКА МАТКИ И ЯИЧНИКОВ ПРИ ДИФFUЗНОЙ ФОРМЕ АДЕНОМИОЗА

■ Проведено изучение параметров регионарного кровотока в бассейне маточных артерий у 22 больных диффузной формой аденомиоза, у которых был зарегистрирован овуляторный менструальный цикл с недостаточностью лютеиновой фазы и 10 женщин группы сравнения в динамике менструального цикла. В крови пациенток сопоставляемых групп определяли уровни ФСГ, ЛГ, пролактина, эстрадиола и прогестерона. Результаты исследования показали, что при аденомиозе наблюдается нормогонадотропная нормопрولاктинемическая недостаточность яичников на фоне повышенной сосудистой резистентности в бассейне маточных артерий.

■ **Ключевые слова:** аденомиоз; доплерометрия; нормогонадотропная нормопрولاктинемическая недостаточность яичников

В структуре гинекологической заболеваемости генитальный эндометриоз занимает одно из ведущих мест и встречается у 12–50% женщин репродуктивного возраста. При этом в последние годы отмечается неуклонный рост частоты встречаемости этого заболевания [2, 4, 16]. Наиболее распространенной формой генитального эндометриоза является аденомиоз, однако сведения о популяционной частоте его противоречивы. Б.И. Железнов и А.Н. Стрижаков (1996) обнаружили аденомиоз у 14% женщин, подвергшихся гистерэктомии [7], S. Markham (1999) — у 31% [21]. По данным А.И. Давыдова (1993), среди всех локализаций генитального эндометриоза частота аденомиоза достигает 70–90% [5].

Предоперационная диагностика аденомиоза представляет определенные трудности. В качестве скринингового метода широко используется эхографическое исследование. Несмотря на то, что в последние годы появились работы, посвященные определению биометрических и эхографических параметров матки и яичников для верификации различных форм генитального эндометриоза, информативность ультразвукового исследования для выявления аденомиоза колеблется по данным разных авторов от 20 до 86% [2, 14]. Считают, что наиболее характерными УЗ-признаками аденомиоза являются увеличение передне-заднего размера матки за счет утолщения ее стенок, появление в миометрии различной величины гипер- и анэхогенных округлых образований, имеющих не всегда четкие контуры. Актуальность ранней диагностики заболевания связана с необходимостью определения оптимального алгоритма обследования и лечения женщины. Известно, что обследование больных с подозрением на наличие эндометриоза общепринятыми методами ультразвукового исследования нередко приводит к высокой частоте как ложноположительных, так и ложноотрицательных результатов, что может явиться одной из причин неоправданного хирургического вмешательства.

В последние годы в связи с широким внедрением в медицинскую практику доплерометрии с применением цветного доплеровского картирования появились работы, посвященные изучению кровотока в бассейне маточных и яичниковых артерий при миоме матки и различных формах овариальной недостаточности [3, 6]. Подобные работы при генитальном эндометриозе практически не встречаются. В имеющихся немногочисленных публикациях отсутствует однозначная оценка показателей сосудистого сопротивления кровотоку в бассейне маточной артерии при аденомиозе. При этом одни авторы изучали особенности кровотока в маточных артериях [11, 20], другие — в сосудах, расположенных вблизи эндометриоидной гетеротопии [17, 18, 19]. По данным вышеупомянутых авторов, средние значения показателей регионарного кровотока при диффузной форме аденомиоза, находятся в широком диапазоне, что, вероятно, может быть обусловлено как различной распространенностью и формой эндометриоза, так и разрешающей способностью использованных

приборов. Можно полагать, что исследование параметров, характеризующих кровотоки в бассейне маточных артерий, в дальнейшем позволит разработать неинвазивные способы ранней диагностики заболевания.

Целью настоящего исследования явилось изучение параметров регионарного кровотока у больных диффузной формой аденомиоза в динамике менструального цикла.

Материалы и методы исследования

Комплексное гормональное и ультразвуковое исследование проведено у 30 женщин, имевших УЗ-признаки диффузной формы аденомиоза. У 22 пациенток был зарегистрирован овуляторный менструальный цикл с недостаточностью лютеиновой фазы. Восемь пациенток с ановуляторным менструальным циклом из дальнейшего исследования были исключены. Группа сравнения была сформирована из 10 здоровых женщин, имевших достаточный овуляторный менструальный цикл. У всех обследованных женщин на 5–7 и 21–23 дни менструального цикла доплерографическая оценка кровотока в маточных, аркуатных, радиальных, спиральных артериях, а также яичниковых ветвях маточных артерий проводилась на ультразвуковом аппарате «Aloka SSD-2000» (Япония) с использованием трансвагинального датчика с частотой 5,0 МГц. Проводили качественный анализ кривых скоростей кровотока с определением систоло-диастолического соотношения (R), индекса резистентности (RI), пульсационного индекса (PI). В крови женщин иммуноферментным методом определяли на 5–7 день менструального

цикла уровни ФСГ, ЛГ, эстрадиола и пролактина, а также на 21–23 день менструального цикла уровни ФСГ, ЛГ, пролактина, эстрадиола и прогестерона. Диагноз аденомиоза у всех обследованных женщин верифицирован гистологически после лапаро- и/или гистероскопии или чревосечения.

Результаты исследования

Сравнительная оценка результатов гормонального обследования пациенток, имевших диффузную форму аденомиоза и женщин группы сравнения в динамике менструального цикла, представлены в табл. 1 и 2.

Установлено, что в раннюю фолликулярную фазу менструального цикла содержание эстрадиола в крови пациенток с аденомиозом было достоверно выше на 39,9% ($p < 0,05$) по сравнению с аналогичным показателем в крови женщин группы сравнения. При этом уровни ФСГ, ЛГ и пролактина в крови пациенток основной группы и группы сравнения достоверно не различались.

Установлено, что в лютеиновую фазу менструального цикла содержание эстрадиола в крови больных аденомиозом также достоверно превышало аналогичный показатель на 17,5% ($p < 0,05$), а уровень прогестерона был более чем в 2 раза ниже ($p < 0,05$) по сравнению с пациентками группы сравнения. Содержание ФСГ, ЛГ и пролактина в крови женщин сопоставляемых групп в динамике менструального цикла достоверно не различались.

В дальнейшем был проведен сравнительный анализ значений показателей, характеризующих

Таблица 1

Содержание ФСГ, ЛГ, эстрадиола и пролактина в крови больных диффузной формой аденомиоза и женщин группы сравнения на 5–7 день менструального цикла

Группы обследованных женщин	ФСГ, МЕ/л	ЛГ, МЕ/л	Эстрадиол, пмоль/л	Пролактин, мМЕ/л
Группа сравнения n = 10	4,5 ± 0,4	7,8 ± 0,6	280,7 ± 11,3	396,5 ± 31,2
Больные аденомиозом n = 22	5,5 ± 0,2	6,8 ± 0,2	392,6 ± 18,5*	512,5 ± 46,2

* — $p < 0,05$ дано по отношению к группе сравнения.

Таблица 2

Содержание ФСГ, ЛГ, эстрадиола, пролактина и прогестерона в крови больных диффузной формой аденомиоза и группе сравнения на 21–23 день менструального цикла

Группы обследованных женщин	ФСГ, МЕ/л	ЛГ, МЕ/л	Эстрадиол, пмоль/л	Пролактин, мМЕ/л	Прогестерон, нмоль/л
Группа сравнения n = 10	3,3 ± 0,4	4,4 ± 0,6	432,7 ± 12,2	425,2 ± 29,9	52,6 ± 7,2
Больные аденомиозом n=22	3,8 ± 0,4	3,4 ± 0,4	508,6 ± 18,6*	436,0 ± 48,4	25,8 ± 3,4*

* — $p < 0,05$ дано по отношению к группе сравнения.

сосудистую резистентность в бассейне маточных артерий женщин группы сравнения и основной группы в динамике менструального цикла. Допплерометрические показатели, характеризующие кровоток в маточных артериях женщин группы сравнения и основной группы в динамике менструального цикла, представлены в табл. 3.

Установлено, что у женщин группы сравнения к середине лютеиновой фазы по сравнению с ранней фолликулярной фазой значения R, IR, PI в маточных артериях снижались на 26,6% ($p < 0,05$), 4,7% ($p < 0,05$), 18,7% ($p < 0,05$) соответственно. У больных диффузной формой аденомиоза в маточных артериях к середине лютеиновой фазы по сравнению с ранней фолликулярной фазой значения R, IR, PI также достоверно снижались на 25,7% ($p < 0,05$), 8,6% ($p < 0,05$), 19,3% ($p < 0,05$) соответственно. Степень снижения показателей сосудистой резистентности в лютеиновую фазу цикла у женщин группы сравнения и больных диффузной формой аденомиоза достоверно не различались. Однако при сопоставлении значений параметров сосудистой резистентности в маточных артериях больных диффузной формой аденомиоза и женщин группы сравнения оказалось, что значения R, RI, PI у первых были выше в раннюю фолликулярную фазу менструального цикла на 21% ($p < 0,05$), 9% ($p < 0,05$) и 16% ($p < 0,05$), а в лютеиновую фазу — на 22,4% ($p < 0,05$), 5% ($p < 0,05$) и 15% ($p < 0,01$) соответственно.

В дальнейшем проведен анализ изменения всех изучаемых параметров сосудистой резистентности в динамике менструального цикла у женщин группы сравнения и больных диффузной формой аденомиоза в аркуатных, радиальных, спиральных артериях, а также яичниковых ветвях маточных артерий. Параметры сосудистой резистентности в фолликулярную и лютеиновую фазы менструального цикла у женщин группы

сравнения достоверно не различались в аркуатных, радиальных и спиральных артериях. У больных диффузной формой аденомиоза эти показатели в фолликулярную и лютеиновую фазы цикла в аркуатных, радиальных и спиральных артериях также достоверно не различались. И только значение R в лютеиновую фазу цикла в аркуатных артериях в основной группе женщин было достоверно выше по сравнению с таковыми в фолликулярную фазу ($R 8,04 \pm 0,58$ и $6,60 \pm 0,42$; $p < 0,05$).

Параметры сосудистой резистентности у больных диффузной формой аденомиоза по сравнению с женщинами группы сравнения в раннюю фолликулярную фазу были достоверно выше в аркуатных ($R 8,04 \pm 0,58$ и $4,90 \pm 0,24$; $p < 0,01$), радиальных ($R 5,97 \pm 0,52$ и $2,99 \pm 0,12$; $PI 2,06 \pm 0,12$ и $1,16 \pm 0,06$ $p < 0,01$) и спиральных артериях ($R 4,65 \pm 1,2$ и $1,71 \pm 0,05$; $p < 0,05$; $RI 0,75 \pm 0,1$ и $0,42 \pm 0,02$; $PI 1,66 \pm 0,05$ и $0,63 \pm 0,03$; $p < 0,05$). Также обнаружены достоверные различия значений параметров сосудистой резистентности у пациенток сопоставляемых групп в лютеиновую фазу менструального цикла в аркуатных ($R 6,60 \pm 0,42$ и $4,36 \pm 0,20$; $p < 0,05$), радиальных ($R 5,30 \pm 0,40$ и $2,81 \pm 0,1$; $p < 0,01$; $PI 1,94 \pm 0,10$ и $1,02 \pm 0,04$; $p < 0,01$) и спиральных артериях ($R 3,88 \pm 0,66$ и $1,61 \pm 0,03$; $p < 0,05$; $RI 0,72 \pm 0,12$ и $0,37 \pm 0,01$; $PI 1,50 \pm 0,12$ и $0,48 \pm 0,01$; $p < 0,01$).

В яичниковых ветвях маточных артерий у женщин группы сравнения параметры сосудистой резистентности в динамике менструального цикла изменялись только на стороне развития доминантного фолликула. При этом значение IR в яичниковой ветви маточной артерии на стороне активного яичника к середине лютеиновой фазы цикла по сравнению с ранней фолликулярной снижалось на 27% ($p < 0,01$). У больных диффузной формой аденомиоза в яичниковых

Таблица 3

Сравнительные характеристики доплерометрических показателей кривых скоростей кровотока в маточных артериях у женщин группы сравнения и у больных диффузной формой аденомиоза на 5–7 и 21–23 дни менструального цикла

Группы обследованных женщин	Показатели	Дни менструального цикла	
		3–5	21–23
Группа сравнения n = 10	R	$7,9 \pm 0,6$	$5,8 \pm 0,6 \blacklozenge$
	RI	$0,85 \pm 0,01$	$0,81 \pm 0,01 \blacklozenge$
	PI	$2,95 \pm 0,14$	$2,4 \pm 0,4 \blacklozenge$
Больные аденомиозом n = 22	R	$9,56 \pm 0,5^*$	$7,10 \pm 0,7^* \blacklozenge$
	RI	$0,93 \pm 0,04^*$	$0,85 \pm 0,02^* \blacklozenge$
	PI	$3,42 \pm 0,24^*$	$2,76 \pm 1,8^{** \blacklozenge}$

* — $p < 0,05$;

** — $p < 0,01$ дано по отношению к группе сравнения;

◆ — $p < 0,05$ дано по отношению к фолликулярной фазе менструального цикла

ветвях маточных артерий значения показателей сосудистой резистентности в лютеиновую и фолликулярную фазы менструального цикла не отличались.

По отношению к показателям сосудистой резистентности в яичниковых ветвях маточных артерий в фолликулярную фазу менструального цикла достоверных различий в сопоставляемых группах не выявлено. Только в лютеиновую фазу значение IR в яичниковых ветвях маточных артерий было достоверно выше у больных аденомиозом, по сравнению с аналогичным показателем у женщин группы сравнения как на стороне доминантного фолликула ($0,86 \pm 0,04$ и $0,70 \pm 0,08$; $p < 0,01$ соответственно), так и с противоположной стороны ($0,92 \pm 0,02$ и $0,74 \pm 0,06$; $p < 0,01$ соответственно).

Выявлены прямые корреляционные зависимости между уровнем эстрадиола в крови пациенток и показателями резистентности во всех изучаемых сосудах матки и яичников в динамике менструального цикла. Как у женщин группы сравнения, так и у больных диффузной формой аденомиоза в раннюю фолликулярную фазу такая зависимость наблюдалась между значениями IR в маточной артерии и базальным уровнем эстрадиола в крови ($r_1 = 0,66$ и $r_2 = 0,62$; $p < 0,05$ соответственно), между уровнем эстрадиола в крови и показателями сосудистого сопротивления в аркуатных артериях (R, RI, PI) ($r_1 = 0,56$; $r_2 = 0,48$; $r_3 = 0,62$; $p < 0,05$ соответственно), ($r_1 = 0,42$; $r_2 = 0,50$; $r_3 = 0,51$; $p < 0,05$ соответственно), между уровнем эстрадиола в крови и показателями сосудистого сопротивления в радиальных артериях (R, RI, PI) ($r_1 = 0,36$; $r_2 = 0,38$; $r_3 = 0,32$; $p < 0,05$ соответственно), ($r_1 = 0,32$; $r_2 = 0,29$; $r_3 = 0,25$; $p < 0,05$ соответственно). В яичниковых ветвях маточных артерий обнаружена зависимость между значениями R и базальным уровнем эстрадиола в крови как у здоровых женщин, так и у больных диффузной формой аденомиоза ($r_1 = 0,31$ и $r_2 = 0,26$; $p < 0,05$ соответственно). В середине лютеиновой фазы — между значениями IR в маточной артерии и базальным уровнем эстрадиола в крови как у здоровых женщин, так и у больных диффузной формой аденомиоза ($r_1 = 0,34$ и $r_2 = 0,26$; $p < 0,05$ соответственно).

Обсуждение

По мнению большинства авторов [4, 10, 22] эндогенные эстрогены считаются основными факторами ангиогенеза, роста и развития эндометриальной ткани. Нами обнаружено более высокое содержание эстрадиола в крови у боль-

ных аденомиозом в раннюю фолликулярную (на 39,9%; $p < 0,05$) и лютеиновую (на 17,5%; $p < 0,05$) фазы менструального цикла. При этом достоверные различия в уровнях ФСГ, ЛГ и пролактина в крови пациенток сопоставляемых групп не выявлены. Вместе с тем уровень прогестерона в лютеиновую фазу менструального цикла у больных аденомиозом был ниже в 2 раза по сравнению с аналогичным показателем у пациенток группы сравнения.

Известно, что овариальная недостаточность, независимо от ее вида, сопровождается изменениями кровоснабжения яичников и матки [6, 20]. На основании определения уровня гормонов в крови у 30 обследованных женщин с диффузной формой аденомиоза выявлена нормогонадотропная нормопролактимическая недостаточность яичников преимущественно (73,3%) в форме недостаточности лютеиновой фазы, что указывает на возможное наличие причинно-следственных связей между овариальной недостаточностью и генитальным эндометриозом. Известные морфологические изменения, сопровождающие развитие аденомиоза [15], приводят к ригидности и повышению тонуса миометрия. При этом сопротивление кровотоку в бассейне маточных артерий повышается, что способствует меньшей интенсивности кровообращения в матке.

У всех обследованных женщин в раннюю фолликулярную фазу выявлена положительная корреляционная связь между значениями IR в маточной артерии и базальным уровнем эстрадиола в крови. К середине лютеиновой фазы цикла появляется достоверная зависимость между уровнем эстрадиола в крови пациенток и всеми показателями сосудистого сопротивления в маточной артерии.

Нами получены данные о снижении кровотока при диффузной форме аденомиоза в динамике менструального цикла не только в маточных артериях, но и в сосудах миометрия, о чем свидетельствуют более высокие значения индексов сосудистой резистентности в них у пациенток с аденомиозом по сравнению со здоровыми женщинами.

Отсутствие корреляционной связи между параметрами сосудистой резистентности в маточных сосудах и уровнем прогестерона в крови женщин, по-видимому, можно объяснить тем, что действие последнего на сосуды эндометрия носит опосредованный характер. Так, известно, что даже относительно небольшое снижение уровня прогестерона в крови при недостаточности лютеиновой фазы менструального цикла сопровождается ухудшением васкуляризации эндометрия [6].

Выявленное при аденомиозе изменение кровотока в яичниковой ветви маточной артерии, сочетающееся со снижением уровня прогестерона, подтверждает непосредственную зависимость функциональной активности яичников от особенностей кровоснабжения.

Известно, что проявления овариальной недостаточности яичников при генитальном эндометриозе отражают процессы нарушения темпа развития доминантного фолликула с исходом в 60–80% случаев в лютеиновую недостаточность [1, 8, 9]. Согласно полученным данным, у больных диффузной формой аденомиоза значения индексов сосудистой резистентности в яичниковых ветвях маточных артерий достоверно не изменялись даже в овуляторном цикле, что подтверждает низкую функциональную активность формирующегося желтого тела.

Таким образом, результаты наших исследований показали, что при аденомиозе наблюдается нормогонадотропная нормопролактинемическая недостаточность яичников на фоне повышенной сосудистой резистентности в бассейне маточных артерий.

Литература

1. *Абашова Е.И.* Наружный генитальный эндометриоз и гормональная недостаточность яичников: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб.: Б.и., 1999. — 19 с.
2. *Адамян Л.В., Кулаков В.И.* Эндометриозы. — М.: Медицина, 1998. — 317 с.
3. *Арутюнян А.Ф.* Особенности органного и внутриолухолевого кровотока при миоме матки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб.: Б.и., 2002.
4. *Баскаков В.П.* Клиника и лечение эндометриоза. — М., 1990. — 160 с.
5. *Давыдов А.И.* Значение трансвагинальной эхографии в комплексной диагностике генитального эндометриоза // Ультразвуковая диагностика в гинекологии, акушерстве и педиатрии. — 1993. — № 1. — С. 112–199.
6. *Джемликханова Л.Х.* Кровоснабжение матки и яичников в норме и при овариальной недостаточности: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб.: Б.и., 2002.
7. *Железнов Б.И., Стрижаков А.Н.* Генитальный эндометриоз. — М.: Медицина, 1985. — 160 с.
8. *Карционов М.Ю.* Бесплодие при малых формах эндометриоза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб.: Б.и., 1993.
9. *Ниаури Д.А.* Патогенез, клиника, диагностика и принципы лечения нормогонадотропной недостаточности яичников: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — СПб.: Б.и., 1995. — 34 с.

10. *Саницкий Г.А., Горбушин С.М.* Перитонеальный эндометриоз и бесплодие (клинико-морфологические исследования). — СПб., 2002.
11. *Стрижаков А.Н., Давыдов А.И.* Клиническая трансвагинальная эхография. — М., 1997. — 236 с.
12. *Стрижаков А.Н., Давыдов А.И.* Эндометриоз: Клинические и теоретические аспекты. — М., 1995. — 330 с.
13. *Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., Кондриков Н.И. и др.* Клиническое значение доплеровского исследования кровотока в подвздошных, маточных и яичниковых артериях в норме, при миоме и внутреннем эндометриозе тела матки // Акуш. и гин. — 1995. — № 2. — С. 30–35.
14. *Хачатрян А.К.* Эхография в диагностике внутреннего и ретроцервикального эндометриоза. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М.: Б.и., 1996.
15. *Хмельницкий О.К.* Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний шейки и тела матки. — СПб.: Сотис, 2000. — 336 с.
16. *Barlow D.H.* International congress on endometriosis with advanced endoscopic course. — М., 1996. — P. 43–47.
17. *Hata K., Hata T., Manabe A. et al.* New pelvic sonography for detection of endometrial carcinoma: a preliminary report // Gynecol. Oncol. — 1992. — Vol. 45. — P. 179–184.
18. *Hirai M., Shibata K., Sagai H. et al.* Transvaginal pulsed and color Doppler sonography for the evaluation of adenomyosis // J. Ultrasound Med. — 1995. — Vol. 14. — P. 529–532.
19. *Kupesic S., Kurjak A.* The assessment of uterine and ovarian perfusion in infertile patients // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. — 1997. — Vol. 71, N 2. — P. 151–154.
20. *Kurjak A., Kupesic S.* // Ultrasound and the Uterus / Ed. A. Kurjak. — New York; London, 1995. — P. 99–103.
21. *Markham S.M.* Endometriosis // J. Med Liban. — 1999. — Vol. 47 — N 1. — P. 8–40.
22. *Lebovic D.I., Shefren J.L., Ryan I.P. et al.* Ovarian steroid and cytokine modulation of human endometrial angiogenesis // Hum. Reprod. — 2000. — Vol. 15. — P. 67–77.

PECULIARITIES OF BLOOD FLOW IN UTERUS AND OVARIIUS IN THE PRESENCE OF DIFFUSIVE FORM ADENOMYOSIS

Semenov I.A., Pavlova N.G., Niauri D.A., Dzhemlikhanova L.K.

■ **Summary:** The exploration of parameters of regional blood flow in aa. uterinae in 22 patients with diffusive form of adenomyosis, in which ovulatory menstrual cycle with the lack of lutein phase was registered and 10 women of control group in dynamics of menstrual cycle. The levels of follicle stimulating hormone, luteinizing hormone, prolactin, estradiol and progesterone were examined in patients blood. The results showed, that adenomyosis is followed by normogonadotropic normoprolactinaemic insufficiency of ovaries, with the increased aa. uterinae vessel resistance background.

■ **Key words:** adenomyosis; doppler ultrasound; normogonadotropic normoprolactinaemic insufficiency of ovaries

А.В. Морозова,
И.В. Матыенко, Л.Н. Новикова
 НИИ акушерства и гинекологии
 им. Д.О. Отта РАМН,
 Санкт-Петербург

ЧАСТОТА ИНФИЦИРОВАНИЯ И ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ДЕТЕЙ ПРИ ВЫЯВЛЕНИИ УРЕАПЛАЗМ У МАТЕРЕЙ

■ Результаты исследования показали, что в последние годы увеличилась частота выявления *Ureaplasma urealyticum* у беременных женщин и число тех из них, лечение которых было не эффективным. В случае отсутствия эрадикации возбудителя у матери более чем у 20% новорожденных детей при обследовании выявлялись уреаплазмы, среди них каждый пятый ребенок имел клинические проявления внутриутробной инфекции (ВУИ). Однако следует подчеркнуть, что при реализации ВУИ у новорожденных, как правило, *Ureaplasma urealyticum* не является единственным этиологическим агентом, чаще всего отмечается сочетание с вирусами (цитомегаловирус, вирусы герпеса I, II типа), *Chlamydia trachomatis*, *Streptococcus agalactiae*, *Candida albicans*. Для решения вопроса о том, является ли наличие уреаплазм при отсутствии клинической картины заболевания транзитным носительством возбудителя или это маркер латентной формы инфекции, требуется дальнейшее проспективное исследование роли *Ureaplasma urealyticum* в патологии детей раннего возраста.

■ **Ключевые слова:** новорожденные; беременные женщины; *Ureaplasma urealyticum*

В последние годы отмечается увеличение числа беременных женщин, у которых выявляется *Ureaplasma urealyticum*, что определяет актуальность изучения роли этих микроорганизмов в формировании перинатальной патологии [1, 2]. Данные литературы в отношении влияния *Ureaplasma urealyticum* на состояние новорожденных детей противоречивы. Одни исследователи относят *Ureaplasma urealyticum* к абсолютным патогенам, способным играть роль в развитии синдрома дыхательных расстройств, пневмонии и бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей [1–3], а также вызывать генерализованный воспалительный процесс [4, 5]. Высказывается предположение о возможном значении инфицирования уреаплазмами в развитии патологии мочевыделительной системы [1, 6] и в возникновении аутоиммунных заболеваний у детей более старшего возраста [1, 7]. Другие авторы относят *Ureaplasma urealyticum* к условно-патогенным микроорганизмам, не имеющим самостоятельного значения в развитии воспалительного процесса [8, 9]. До настоящего времени не изучены особенности постнатальной адаптации новорожденных детей, инфицированных уреаплазмами, и не решен вопрос о необходимости проведения этиотропной терапии.

Цель настоящего исследования — изучить заболеваемость и частоту инфицирования новорожденных детей, родившихся от матерей, у которых во время беременности были выявлены уреаплазмы в гениталиях.

Материалы и методы

Проведен анализ частоты инфицирования *Ureaplasma urealyticum* 5032-х беременных женщин, а также обследованы в паре 434 матери и ребенка, находившихся в НИИ АГ РАМН им. Д.О. Отта в 2000–2003 гг.

Все женщины были обследованы в разные сроки беременности в условиях женской консультации и/или НИИ АГ РАМН им. Д.О. Отта. Материалом для исследований служило отделяемое цервикального канала и/или влагалища. Для выявления *Ureaplasma urealyticum* использовали метод полимеразной цепной реакции и культуральный метод. Новорожденные дети от матерей, колонизированных *Ureaplasma urealyticum*, были обследованы в первые сутки после рождения. С помощью метода полимеразной цепной реакции у них исследовали отделяемое задней стенки глотки, конъюнктивы нижнего века, вульвы и мочу. Определение ДНК *Ureaplasma urealyticum* проводилось с помощью набора реагентов для ПЦР-анализа «Полимик-Ур» (Москва, Литех). Одновременно детей обследовали для выявления хламидий, микоплазм, цитомегаловируса, вирусов герпеса I и II типов, условно-патогенной микрофлоры. Сведения о результатах обследования женщин и их детей были получены из обменных карт, историй родов и историй развития новорожденных.

Результаты исследования

Результаты исследований показали, что частота выявления *Ureaplasma urealyticum* у беременных женщин за последние три года возросла. Так, в 2001 году были инфицированы 146 (8,9 ± 0,7%) из 1650-х беременных, в 2002 — 179 (11,4 ± 0,8%) из 1570-х, в 2003 — 266 (14,7 ± 0,8%) из 1812-ти ($p < 0,01$). У 57,4% инфицированных *Ureaplasma urealyticum* беременных при обследовании материалов, полученных из гениталий, одновременно с *Ureaplasma urealyticum* была выявлена другая микрофлора. Сочетание *Ureaplasma urealyticum* с *Mycoplasma hominis* имело место в 7,9% случаев, с *Chlamydia trachomatis* — в 0,5%, с грамположительной микрофлорой (*Streptococcus B*, *Streptococcus sp.*, *Enterococcus sp.*, *Corynebacterium sp.*, *Staphylococcus sp.* и др.) — в 22,3%, с грамотрицательной микрофлорой (*E.coli*, *Klebsiella pneumoniae*) в 3% случаев. Сочетание *Ureaplasma urealyticum* более чем с двумя видами условно-патогенных бактерий встречалось в 8,9% случаев.

В 202-х случаях проведено гистологическое исследование последа. При этом выявлены патологические изменения как при наличии у матери только уреоплазм, так и при сочетании *Ureaplasma urealyticum* с другими микроорганизмами (табл. 1). В последнем случае частота преждевременных родов была выше, чем у женщин, колонизированных только уреоплазмами:

23,3 ± 4,6% (у 20 из 86 обследованных женщин) против 6,1 ± 2,4% (у 8 из 116 обследованных женщин) — $p < 0,01$.

Далее мы попытались выяснить, какова частота инфицирования уреоплазмами новорожденных при колонизации гениталий матери *Ureaplasma urealyticum*. Оказалось, что из 434 детей, родившихся у матерей, половые пути которых были колонизированы уреоплазмами, у 80 (18,4%) выявляли *Ureaplasma urealyticum*. Частота инфицирования ребенка уреоплазмами существенно не отличалась при наличии у матери только *Ureaplasma urealyticum* или при сочетании уреоплазм с другими микроорганизмами.

219 из 434 женщин (50,5%) были пролечены в разные сроки беременности макролидами (эритромицин, ровамицин, вильпрафен, макропен) или получали местную терапию (свечи с доксициклином, свечи с эритромицином, свечи тержинан). Мы изучили частоту инфицирования новорожденных в зависимости от наличия и исходов лечения матерей. Установлено, что инфицированные уреоплазмами дети у женщин, получавших лечение, рождались в 14,6 ± 2,4% (32 из 219), тогда как при отсутствии лечения — в 21,9 ± 2,8% (47 из 215) случаев ($p > 0,05$). Наличие или отсутствие лечения женщин существенно не влияло на продолжительность беременности. Число доношенных детей составило соответственно 86,8 ± 2,3%

Таблица 1

Частота патологических изменений в последе у колонизированных *Ureaplasma urealyticum* матерей

Характер изменений/ Возбудитель	Хроническая плацентарная недостаточность (ХПН)	Воспалительные изменения	Воспалительные изменения + ХПН	Без патологических изменений
Только <i>Ureaplasma urealyticum</i> , N = 116	7(6%)	48(41,3%)	44(37,9%)	17(14,7%)
<i>Ureaplasma urealyticum</i> + другая микрофлора, N = 86	6(6,9%)	49(56,9%)	19(22,1%)	12(13,9%)

Таблица 2

Структура заболеваемости у инфицированных (А) и неинфицированных (В) *Ureaplasma urealyticum* детей

Группы/Заболевания	А, N = 80	В, N = 354	P
Внутриутробная инфекция	12(23,5%)	33(14,5%)	< 0,05
Нарушение мозгового кровообращения I-II степени	7(13,7%)	36(15,7%)	> 0,05
Задержка внутриутробного развития	10(12,5%)	54(15,2%)	> 0,05
Гемолитическая болезнь новорожденных	2(3,9%)	9(2,5%)	> 0,05
Диабетическая фетопатия	4(7,9%)	29(12,7%)	> 0,05
Врожденные пороки развития	4(7,9%)	12(3,4%)	> 0,05
Синдром дыхательных расстройств	—	8(2,2%)	
Гипербилирубинемия неутонченной этиологии	—	6(1,7%)	
Недоношенность	9(11,3%)	35(15,3%)	> 0,05

(190 из 219) и $87,9 \pm 2,25\%$ (189 из 215). Намечалась тенденция к возрастанию числа беременных, у которых после лечения не произошла эрадикация возбудителя (2001 г. — $46,7 \pm 12,9\%$, 2002 г. — $51,6 \pm 8,9\%$, 2003 г. — $70,3 \pm 7,5\%$, $p > 0,05$). При этом частота эрадикации уреоплазм не зависела от типа макролида или местной терапии. В случае эрадикации возбудителя только у 2 (5,9%) из 34 женщин родились инфицированные уреоплазмами дети. В тех случаях, когда *Ureaplasma urealyticum* выявлялась и после лечения, инфицированные дети родились у 10 (20,4%) из 49 матерей.

Анализ состояния 80 новорожденных, у которых при обследовании выявлялись *Ureaplasma urealyticum*, показал, что недоношенные дети среди них составляли 11,25% (9 из 80). Из всех детей, колонизированных *Ureaplasma urealyticum*, 51 (63,8%) были здоровы, а у 29 (36,2%) имелась перинатальная патология (табл. 2). Из таблицы видно, что в случае инфицирования ребенка *Ureaplasma urealyticum* внутриутробная инфекция наблюдалась чаще. Только у 4 из 12 новорожденных уреоплазмы явились единственным этиологическим агентом внутриутробной инфекции, при этом трое из четырех — недоношенные дети. В остальных случаях уреоплазмы выявлялись в сочетании с другими микроорганизмами, в частности, с цитомегаловирусом, вирусом герпеса II типа, *Chlamydia trachomatis*, *Streptococcus agalactiae*, *Candida albicans*.

Обсуждение результатов и заключение

В последние годы частота выявления уреоплазм у беременных женщин, по результатам нашего исследования, увеличилась с 8,9% до 14,7%. Данные литературы в отношении колонизации урогенитального тракта беременных уреоплазмами противоречивы. Частота выявления этих микроорганизмов варьируется от 10 до 80% [1, 3, 5]. Значительный разброс цифр, вероятно, обусловлен использованием различных методов лабораторной диагностики. Однако все авторы сходятся во мнении, что распространенность уреоплазменной инфекции в последнее время возросла [1–3]. Учитывая высокий процент сочетанной колонизации влагалища женщин уреоплазмами и другими микроорганизмами, не представляется возможным определить превалирующий фактор в развитии иммунопатологических реакций в тканях плода и организме ребенка. Однако одинаковая частота воспалительных и инволютивно-дистрофических изменений в последе как при наличии только уреоплазм, так и при сочетанной

колонизации свидетельствует о возможности самостоятельного патогенного воздействия уреоплазм. По нашим данным, каждый пятый ребенок в случае колонизации уреоплазмами имел клинические признаки внутриутробной инфекции (ВУИ). Но следует подчеркнуть, что у доношенных детей в случае реализации ВУИ уреоплазмы, как правило, не являются единственным этиологическим фактором, чаще всего имеет место сочетание с вирусами (цитомегаловирус, вирус герпеса II типа), хламидиями, стрептококком группы В, грибами рода кандида. В случае выявления у новорожденных только уреоплазм в значительном проценте случаев не отмечалось никакой перинатальной патологии. Данные литературы свидетельствуют о более высокой частоте инфицирования новорожденных, которая достигает 45% [1], а также о большей значимости уреоплазм в развитии патологии новорожденных [1, 3]. Что касается лечения новорожденных, колонизированных *Ureaplasma urealyticum*, на данном этапе оно проводится лишь у тех, кто имеет клинические признаки заболевания. Для решения вопроса о том является ли колонизация уреоплазмами у новорожденных при отсутствии клинической картины заболевания транзитным носительством возбудителя или это маркер латентной формы инфекции, требуется дальнейшее проспективное исследование роли *Ureaplasma urealyticum* в патологии детей раннего возраста.

Литература

1. Сидорова И.С., Черниченко И.И. Внутриутробные инфекции: хламидиоз, микоплазмоз, герпес, цитомегалия // Рос. Вестн. перинатологии и педиатрии. — 1998. — № 3. — С. 7–13.
2. Лаврова Д.Б., Гасанова Т.А., Михайлов А.В., Самсыгина Г.А. Частота распространения, диагностика и клиническое течение микоплазмоза у новорожденных // Сб. тез. докл. Всероссийской Междисциплинарной научно-практической конференции. Саратов, 29–31 мая 2000. — С. 98–100.
3. Прилепская В.И., Абуд И.Ю. Урогенитальный микоплазмоз // Рус. Мед. Журн. — 2002. — Т. 6., № 5. — С. 295–300.
4. Мальцева Л.И. Роль микоплазм в развитии осложнений беременности и перинатальной патологии плода // Матер. Республ. научно-практической конференции, Казань, 11 ноября 1999. — С. 35–42.
5. Башмакова М.А., Кошелева Н.Г., Калашикова Е.Л. Инфекция и бактериальная колонизация урогениталий у беременных, влияние на течение беременности, плод и новорожденного // Акуш. и гин. — 1995. — № 1. — С. 15–18.
6. Малова И.О. Особенности уреоплазменной инфекции урогенитального тракта у девочек // Вестник дерматовенерологии. — 1999. — № 6. — С. 77–79.
7. Чернова О.А., Мальцева Л.И., Чернов В.М. Микоплазмы: молекулярные основы патогенности // Матер. Республ. научно-практической конференции, Казань, 11 ноября 1999. — С. 1–25.
8. Анкирская А.С., Демидова Е.М. Генитальный микоплазмоз как фактор риска развития акушерской

и перинатальной патологии // Вестник академии мед. наук СССР. — 1991. — № 6. — С. 21–25.

9. *Ollicainen J., Rirppi M., Heiskanen-Kosmat, Heinanen K.* Chronic lung disease of not associated with *Ureaplasma urealyticum* // *Pediatr. Pulmonol.* — 2002. — Vol. 32, N 4. — P. 854–859.

THE FREQUENCY OF DETECTION AND MORBIDITY IN CHILDREN BORN TO MOTHERS INFECTED WITH UREAPLASMAS

Morozova A.V., Matyenko I.V., Novikova L.N.

■ **Summary:** The result of our investigations have shown that the determination of *Ureaplasma urealyticum* infection among pregnant women has recently increased. There is an enlarge-

ment of the number of women, who have got this infection after treatment. In this case more than 20% children have got *Ureaplasma urealyticum* and every fifth of them has clinical manifestation of intrauterine infection. But *Ureaplasma urealyticum* do not play important role in etiology of intrauterine infection. In most of cases *CMV*, *Herpes I, II*, *Chlamydia trachomatis* and *Streptococcus B* where etiological reason. May be *Ureaplasma urealyticum* call out pathological immune reactions in placenta and in the organism of a child. In its turn it stimulates active colonization of other pathogens. Presently the treatment of children who have *Ureaplasma urealyticum* is carried out only if there is clinical realization of infection. The question about the treatment of latent forms of *Ureaplasma urealyticum* infection needs farthest investigations of the influence of *Ureaplasma urealyticum* in the health of children of early age.

■ **Key words:** newborn; pregnant women; *Ureaplasma urealyticum*

**Е.А. Малаховская,
М.С. Зайнулина**

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

ДОНОРЫ ОКСИДА АЗОТА В ТЕРАПИИ ГЕСТОЗА: ВЛИЯНИЕ НА СОСТОЯНИЕ ЭНДОТЕЛИЯ И ГЕМОДИНАМИКУ В ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ СИСТЕМЕ МАТЬ–ПЛАЦЕНТА–ПЛОД

■ Изучено влияние органических нитровазодилататоров на функциональное состояние эндотелия при гестозе на основании определения уровня тромбомодулина, sICAM-1 и sVCAM-1 в сыворотке крови. Произведена оценка изменений плодово-плацентарного и маточно-плацентарного кровотока в результате лечения изосорбида-5-мононитратом и изосорбида динитратом. Показано, что включение доноров оксида азота в комплексную терапию гестоза приводит к улучшению гемодинамических параметров в функциональной системе мать–плацента–плод и не влияет на синтез эндогенного оксида азота.

Проблема выбора наиболее рациональной медикаментозной терапии гестоза остается неизменной и определяется его высокой частотой в популяции, а также вкладом в структуру материнской и перинатальной заболеваемости и смертности.

Современные представления о сущности основных патогенетических звеньев гестоза так или иначе связаны с изменением функционального состояния эндотелия. Согласно данным многих исследователей в основе лежит генерализованное нарушение функции эндотелиоцитов, что иллюстрирует сходство патогенеза гестоза с такими заболеваниями, как артериальная гипертензия, распространенный атеросклероз, ИБС, хроническая легочная гипертензия и сахарный диабет [2, 3]. Комплекс изменений состояния клеток эндотелия при гестозе определен как дисфункция «эндотелия» и представляет собой неадекватное, т. е. сниженное или избыточное образование в эндотелии различных биологически активных веществ [3]. Учитывая основные функции эндотелия, эти изменения представляют собой дисбаланс между продукцией вазодилатирующих и ангиопротективных факторов, с одной стороны, и вазоконстрикторных, протромботических факторов, с другой [2, 3].

Генерализованная дисфункция эндотелия при гестозе связана с повреждением его факторами плацентарного происхождения, высвобождающимися в кровяной ток в результате гипоксических изменений в этом органе. Нарушение биосинтеза в эндотелии факторов, обеспечивающих регуляцию тонуса сосудов и тромборезистентность сосудистой стенки, приводит к развитию типичных клинических проявлений гестоза, таких как отеки, артериальная гипертензия, протеинурия. Наиболее изученными при гестозе являются нарушение продукции простагландинов — простагландина и тромбоксана, дисбаланс синтеза оксида азота NO и эндотелина-1.

Изменение продукции NO при гестозе привлекает к себе пристальное внимание многих исследователей вследствие участия его в реализации многих физиологических функций, таких как нейротрансмиссия, реакции иммунной системы, регуляция тонуса гладких мышц, в том числе сосудов, а также его дезагрегантное и антиагрегантное действие [1]. Рядом исследователей отмечается дефицит образования NO при гестозе, что подтверждается изменением уровня конечных его метаболитов (нитритов и нитратов) в сыворотке крови и в моче [12, 15]. Кроме того, у беременных гестозом отмечается высокая частота полиморфизма гена эндотелиальной NO-синтазы — конституциональной изоформы фермента, участвующего в синтезе эндогенного NO, и обеспечивающего его базальный уровень в организме [17]. Существующие сведения о снижении экспрессии eNOS в фетоплацентарном комплексе при гестозе подтверждают его возможный дефицит при этом осложнении беременности и диктуют необходимость изучения эффективности нитровазодилататоров как экзогенных доноров оксида азота в его терапии. Эти препараты относятся к группе периферических нитровазодилататоров и имитируют по своему

действием эндотелиальный фактор релаксации, — который идентифицирован как NO, фактически являясь заместительной NO-терапией [11].

Целью нашего исследования явилось изучение влияния экзогенных доноров оксида азота на функциональное состояние эндотелия при гестозе и его продукцию в пределах фетоплацентарной системы.

Материалы и методы

Нами были обследованы 96 беременных с гестозом до и после лечения их органическими нитровазодилататорами (основная группа), 30 беременных, получавших традиционную терапию гестоза (группа сравнения) и 22 беременные с физиологически протекавшей беременностью (группа контроля). Беременным основной группы проводилось лечение:

- 66-ти — с использованием изосорбида-5-моонитрата (моно мак, Генрих Мак, Германия) в дозе 40 мг/сут;
- 30-ти — с использованием изосорбида динитрата (нитросорбид, Акрихин, Россия) в дозе 60 мг/сут.

Пациентки с более тяжелым течением гестоза не были включены в исследование, так как наиболее частым побочным эффектом препаратов группы органических нитровазодилататоров являются головная боль и головокружение, связанные с расширением сосудов головного мозга, что препятствовало бы диагностике возможной гипертензионной энцефалопатии при развитии преэклампсии. Группы беременных, получавших моно мак и нитросорбид, а также общепринятую терапию были сопоставимы по возрасту, паритету, данным соматического и акушерского анамнеза, особенностям течения данной беременности и проводимой традиционной терапии гестоза, куда включались сульфат магния, периферические вазодилататоры, в том числе блокаторы кальциевых каналов, гипотензивные средства центрального действия (клофелин, допегит) и низкомолекулярные гепарины. В исследование включались беременные с отеками и нефропатией I и II степени. В основной группе у 36-ти женщин отмечались отеки беременных (37,5%), у 38-ми — нефропатия I степени (39,6%), у 22-х — нефропатия II степени (22,9%). В группе сравнения отеки беременных отмечались у 8-ми пациенток (25,8%), нефропатия I степени — у 12-ти (38,7%), нефропатия II степени — у 11-ти (35,5%). У беременных с отеками препараты применялись в качестве монотерапии, у больных с нефропатией II степени — в составе комплексного лечения, а в случае нефропатии I степе-

ни — как в виде монотерапии (52,8%), так и в составе комплексной терапии (47,2%). Лечение препаратами моно мак и нитросорбид проводилось в течение не менее 10 дней и в случае комплексной терапии нитропрепараты назначались через несколько дней после начала традиционного лечения.

Оценка функционального состояния эндотелия у беременных основной группы и группы сравнения до и после лечения, а также у беременных контрольной группы проводилась на основании определения в сыворотке крови уровня высокоспецифичных маркеров его дисфункции — тромбомодулина и растворимых форм молекул адгезии ICAM-1 и VCAM-1 иммуноферментным методом с использованием моноклональных сывороток фирмы «Diacclone». Кроме того, проводилось иммуногистохимическое исследование экспрессии эндотелиальной изоформы синтазы оксида азота (eNOS) в синцитиотрофобласте плацент и эндотелии сосудов пуповин у 11-ти пациенток основной группы, 10-ти пациенток группы сравнения и у 8-ми пациенток с физиологически протекавшей беременностью с помощью наборов фирмы DAKO, содержащих первичные антитела и системы визуализации этой же фирмы. Интенсивность окраски синцитиотрофобласта и эндотелия сосудов пуповины у пациенток с физиологически протекавшей беременностью принималась за 100%. Результаты иммуногистохимического исследования оценивались двумя независимыми исследователями. Кроме того, оценка гемодинамических параметров в функциональной системе мать—плацента—плод производилась с помощью доплерометрического исследования.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0. с использованием параметрических методов статистики и определением критерия Стьюдента для оценки достоверности разницы значений.

Результаты исследования и обсуждение

При исследовании уровней тромбомодулина, sICAM-1 и sVCAM-1 у беременных с гестозом и у беременных контрольной группы отмечалось достоверное повышение уровня тромбомодулина и растворимой формы ICAM-1 у беременных с гестозом по сравнению со здоровыми беременными, в то время как уровень растворимой формы VCAM-1 при гестозе оставался в пределах нормальных значений и не отличался от такового при физиологически протекавшей беременности (табл. 1).

Таблица 1

Уровень тромбомодулина, sICAM-1 и sVCAM-1 в крови беременных с гестозом и с физиологически протекающей беременностью

Маркеры	Беременные с гестозом (M ± m) n = 126	Беременные с физиологически протекающей беременностью (M ± m) n = 22
Тромбомодулин, нг/мл	7,79 ± 0,2*	6,77 ± 0,18
ICAM-1, нг/мл	1132,73 ± 41,22**	825,68 ± 43,29
VCAM-1, нг/мл	795,98 ± 15,15	815,39 ± 22,61

* — $p \leq 0,05$; ** — $p \leq 0,01$; *** — $p \leq 0,001$.

Таблица 2

Динамика уровня маркеров дисфункции эндотелия в результате проведенного лечения

Виды терапии	Тромбомодулин, нг/мл		sICAM-1, нг/мл		sVCAM-1, нг/мл	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Моно мак	7,9 ± 0,33	9 ± 0,26*	1127,52 ± 49,85	1563,53 ± 42,3***	867,84 ± 16,14	860,54 ± 17,21
Нитросорбид	7,5 ± 0,28	7,4 ± 0,28	1193,42 ± 37,92	1122,93 ± 34,25	711,74 ± 21,16	740,17 ± 17,05
Традиционное лечение	7,7 ± 0,37	7,9 ± 0,39	1077,26 ± 81,81	966,68 ± 41,64	729,15 ± 40,47	789,46 ± 24,39

* — $p \leq 0,05$; ** — $p \leq 0,01$; *** — $p \leq 0,001$.

Таблица 3

Экспрессия eNOS в синцитиотрофобласте плаценты и эндотелии сосудов пуповины у женщин с физиологическим течением беременности и гестозом

Экспрессия eNOS в:	Физиологическое течение беременности (n = 8)	Гестоз (n = 21)
Синцитиотрофобласт, %	95,81 ± 2,74	58,46 ± 4,45***
Эндотелий сосудов пуповины, %	94,67 ± 2,22	40,43 ± 4,81***

* — $p \leq 0,05$; ** — $p \leq 0,01$; *** — $p \leq 0,001$.

Таблица 4

Экспрессия eNOS в синцитиотрофобласте плаценты и эндотелии сосудов пуповин пациенток с гестозом в зависимости от проведенного лечения

Экспрессия eNOS в:	Терапия с применением нитроглицерина (n = 11)	Традиционное лечение (n = 10)
Синцитиотрофобласт, %	53,18 ± 4,33	64,97 ± 7,9
Эндотелий сосудов пуповины, %	43,89 ± 5,62	36,62 ± 8,15

* — $p \leq 0,05$; ** — $p \leq 0,01$; *** — $p \leq 0,001$.

После проведенного лечения беременных основной группы и группы сравнения отмечено достоверное повышение уровней тромбомодулина и sICAM-1 в крови у беременных только в случае лечения изосорбида-5-мононитратом, тогда как после лечения изосорбида динитратом и традиционного лечения не наблюдалось изменения ни одного из исследуемых маркеров дисфункции эндотелия (табл. 2).

Результаты изучения экспрессии эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) в синцитиотрофобласте ворсин плаценты и эндотелии сосудов пуповины у пациенток с гестозом и физиологически

протекавшей беременностью отражены в табл. 3. Нами было отмечено, что у пациенток с гестозом интенсивность окраски синцитиотрофобласта и эндотелия сосудов пуповины была достоверно ниже, чем у женщин с физиологически протекающей беременностью. Особого внимания заслуживает идентичность изменений.

При оценке интенсивности окраски на eNOS у пациенток, беременность которых была осложнена гестозом, достоверной разницы средних значений как в случае традиционного лечения, так и в случае включения в терапию органических нитроглицерина не наблюдалось (табл. 4).

Таблица 5

Динамика показателей кривых скоростей кровотока в маточных артериях

Параметры кровотока	Моно мак		Нитросорбид		Традиционное лечение	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
СДО	2,4 ± 0,055	2,04 ± 0,44**	2,02 ± 0,045	1,89 ± 0,35**	2,29 ± 0,059	2,44 ± 0,045
ИР	0,61 ± 0,01	0,5 ± 0,011**	0,49 ± 0,011	0,47 ± 0,012	0,5 ± 0,011	0,54 ± 0,011

* — $p \leq 0,05$; ** — $p \leq 0,01$; *** — $p \leq 0,001$.

Таблица 6

Динамика показателей кривых скоростей кровотока в артерии пуповины

Параметры кровотока	Моно мак		Нитросорбид		Традиционное лечение	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
СДО	3,09 ± 0,056	2,74 ± 0,45**	2,66 ± 0,04	2,54 ± 0,35	3,15 ± 0,05	3,01 ± 0,042
ИР	0,64 ± 0,02	0,61 ± 0,011	0,61 ± 0,011	0,62 ± 0,012	0,66 ± 0,021	0,62 ± 0,02

* — $p \leq 0,05$; ** — $p \leq 0,01$; *** — $p \leq 0,001$.

В результате анализа кривых скоростей кровотока в маточных артериях нами было отмечено, что имеется достоверное снижение резистентности кровотока после лечения изосорбида-5-мононитратом. После лечения изосорбида динитратом отмечалось снижение величины систоло-диастолического отношения, в то время как индекс резистентности не изменялся; после проведения традиционной терапии не отмечалось достоверного изменения ни СДО, ни ИР. При анализе параметров кровотока в артерии пуповины было выявлено, что достоверно изменялось только СДО в результате лечения моно маком, тогда как другие показатели оставались без значимых изменений (табл. 5 и 6).

Анализ полученных нами данных показывает, что в формировании дисфункции эндотелия при гестозе участвуют факторы, приводящие к активации и повреждению эндотелия, что выражается в повышении уровней тромбомодулина и sICAM-1 в сыворотке крови у беременных с гестозом по сравнению с нормой для небеременных женщин и беременных с физиологически протекающей беременностью. Тромбомодулин входит в антикоагулянтную систему протеина С, обеспечивая его активацию при связывании с тромбином. Он относится к маркерам, отражающим повреждение клеток эндотелия, так как являясь по своей сущности трансмембранным белком, появляется в свободной циркуляции при их разрушении. Существуют данные о снижении синтеза тромбомодулина при воздействии на эндотелий провоспалительных цитокинов, таких как TNF- α и интерлейкин-1 β , а также о вкладе гемодинамических факторов в регуляцию экспрессии тромбомодулина. Так, по данным

Takada et al., Braddock et al., установлена роль изменения напряжения сдвига в сосуде, когда при усилении кровотока происходит увеличение синтеза тромбомодулина в сосудистой стенке [5, 10]. Рядом авторов выявлено повышение концентрации этого вещества в сыворотке крови у беременных с гестозом, причем отмечена прямая корреляция между степенью тяжести гестоза и уровнем тромбомодулина [10]. Молекулы адгезии, к которым относятся ICAM-1 (молекула межклеточной адгезии) и VCAM-1 (сосудисто-клеточная молекула адгезии) и отражают активацию эндотелия. Они синтезируются и экспрессируются эндотелиоцитами, в дальнейшем посредством механизма «смыывания» попадая в кровь, где циркулируют в виде растворимых форм. Существует множество данных об изменении содержания адгезивных молекул при гестозе и плацентарной недостаточности, большинство из которых связаны с изолированным повышением уровня ICAM-1 в крови, или реже — обеих адгезивных молекул. Регуляция синтеза ICAM-1 эндотелиоцитами также связана с увеличением напряжения сдвига (в отличие от VCAM-1) экспрессия которой при этом не меняется [5].

По данным нашего исследования наблюдается отсутствие достоверной разницы между средними значениями sVCAM-1 у здоровых беременных и пациенток с гестозом, что подтверждается данными литературы по данному вопросу [8]. Концентрация тромбомодулина и sICAM-1 в сыворотке крови у беременных гестозом после лечения изосорбида-5-мононитратом может свидетельствовать о возрастании экспрессии их в эндотелиоцитах в ответ на рост величины напря-

жения сдвига. Органические нитровазодилаторы обладают мощным сосудорасширяющим действием и в растворах для инфузионного введения используются в отечественном акушерстве в целях достижения эффекта управляемой гипотонии, наряду с ганглиоблокаторами при лечении злокачественной гипертензии. В зарубежной литературе описан положительный опыт применения таблетированных, сублингвальных и депонированных форм нитроглицерина и изосорбида динитрата в лечении гестоза. Авторами отмечается стойкий гипотензивный эффект этих препаратов и улучшение маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотоков при их применении [6, 13, 14].

При оценке полученных данных доплерометрического исследования нами отмечено снижение сосудистой резистентности в маточно-плацентарной и плодово-плацентарной частях функциональной системы мать-плацента-плод после лечения изосорбида-5-мононитратом. По нашему мнению, именно возрастание скорости кровотока, приводящее к увеличению напряжения сдвига, вызывает ускорение синтеза тромбомодулина и межклеточной молекулы адгезии в функционально измененных при гестозе эндотелиоцитах. Нами не наблюдалось изменения уровня исследуемых маркеров повреждения эндотелия после лечения изосорбида динитратом, что предположительно говорит об отсутствии влияния этого препарата на функциональное состояние эндотелия и свидетельствует о меньшей вазодилатирующей способности данного вещества.

Полученные нами результаты иммуногистохимического исследования экспрессии eNOS в плаценте и пуповине показывают выраженное угнетение синтеза этого фермента при гестозе и, как следствие этого, вероятный дефицит продукции эндотелиального релаксирующего фактора (NO) в пределах фетоплацентарного комплекса. Нами не было отмечено достоверного снижения экспрессии эндотелиальной синтазы оксида азота в синцитиотрофобласте и эндотелии сосудов пуповины как при лечении нитровазодилаторами, так и при традиционной терапии гестоза, что является важным фактором сохранения адекватного синтеза эндогенного оксида азота при применении медикаментозной терапии гестоза.

Таким образом, при гестозе отмечено снижение экспрессии фермента, отвечающего за синтез NO в пределах фетоплацентарного комплекса, что позволяет предполагать дефицит NO при гестозе. Органические нитровазодилаторы улучшают маточно-плацентарный кровоток и, таким образом, являются средствами для проведения заместительной NO-терапии при гестозе.

Литература

1. *Ванин А.Ф.* Оксид азота в биомедицинских исследованиях // Вестник РАМН — 2000. — № 4. — С. 3–5.
2. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция // Под ред. Петрищева Н.Н. — СПб.: Изд-во СПбГМУ — 2003. — 184 с.
3. *Зайнуллина М.С., Петрищев Н.Н.* Эндотелиальная дисфункция и ее маркеры при гестозе // Журн. акуш. и женск. бол. — 1997. — № 1. — С. 59–62.
4. *Милованов А.П.* Функциональная морфология и механизмы регуляции маточно-плацентарного кровообращения // Вест. Росс. ассоц. акуш.-гин. — 1997. — № 3. — С. 109–114.
5. *Braddock M., Schwachigen J., Houston P., Dickson M., Lee M., Campbell C.J.* Fluid Shear stress modulation of gene expression in endothelial cells // News Physiol. Sci. — 1998. — Vol. 13. — P. 241–246.
6. *Cacciatore B., Halmesmaki E., Kaaja R., Teramo K., Ylikorkala O.* Effects of transdermal nitroglycerin on impedance to flow in the uterine, umbilical, and fetal middle cerebral arteries in pregnancies complicated by preeclampsia and intrauterine growth retardation // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1998. — Vol. 79. — P. 40–5.
7. *Djurovic S., Schjetlein R., Wisloff F., Haugen G., Berg K.* Increased levels of intercellular adhesion molecules and vascular cell adhesion molecules in preeclampsia // Br J Obstet Gynaecol. — 1997. — Vol. 104(4) — P. 466–70.
8. *Higgins R., Papayianni A., Brady H.R., R. N. Darling* Circulating vascular cell adhesion molecule-1 in preeclampsia, gestational hypertension, and normal pregnancy: Evidence of selective dysregulation of vascular cell adhesion molecule-1 homeostasis in preeclampsia // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1998. — Vol. 179(2). — P. 346–357.
9. *Hsu C.D., Copel J.A., Hong S.F., Chan D.W.* Trombomodulin levels in preeclampsia, gestational hypertension and chronic hypertension // Obstet Gynecol. — 1995. — Vol. 86(6). — P. 897–9.
10. *Kobayashi H., Sadakata H., Suzuki K., She MY., Shibata S., Terao T.* Thrombomodulin release from umbilical endothelial cells initiated by preeclampsia plasma-induced neutrophil activation // Obstet. Gynecol. — 1998. — Vol. 92(3). — P. 425–30.
11. *Luzi G., Caserta G., Iammarino G., Clerici G., Di Rezo G.C.* Nitric oxide donors in pregnancy: fetomaternal hemodynamic effects induced in mild preeclampsia and threatened preterm labor // Ultrasound Obstet. Gynaecol. — 1999. — Vol. 14(2). — P. 101–9.
12. *Von Mandach U., Lauth D., Huch R.* Maternal and fetal nitric oxide production in normal and abnormal pregnancy // J. Maternal-fetal & Neonatal Med. — 2003. — Vol. 13(1). — P. 22–7.
13. *Martinez-Abundis E.* Sublingual isosorbide dinitrate in the acute control of hypertension in patients with severe preeclampsia // Gynecol. Obstet. Invest. — 2000. — Vol. 50(1). — P. 39–42.
14. *Nakatsuka M., Tada K., Kimura Y., Asagiri K., Kamada Asagiri K., Kamada Y., Takata M., Nakata T.* Clinical experience of long-term transdermal treatment with nitric oxide donor for women with preeclampsia // Gynecol. Obstet. Invest. — 1999. — Vol. 47(1). — P. 13–19.
15. *Postovit L.M.* Does nitric oxide play a role in the aetiology of preeclampsia? // Placenta. — 2001. — Vol. 22. — Suppl A. — P. 51–5.
16. *Takada Y., Shinkai F., Kondo S., Yamamoto S., Tsuboi H., Korenaga R., Ando J.* Fluid shear stress increases the expression of thrombomodulin by cultured human endothelial cells // Biochem Biophys. Acta — 1994. — Vol. 205. — P. 1345–1352.
17. *Yoshimura T.* Association of the missense Glu298Asp variant of the endothelial nitric oxide synthase gene with severe preeclampsia // J. Soc Gynecol. Investig. — 2000. — Vol. 7(4). — P. 238–41.

■ **Summary:** We investigated influence of nitrovasodilators on functional status of endothelium in preeclampsia with measuring of thrombomodulin, sICAM-1 and sVCAM-1 plasma levels. Changes in feto-placental and uteroplacental hemodynamics were analysed after treatment with isosorbide mononitrate and isosorbide dinitrate. Our results showed efficacy of nitric oxide donors in complex therapy of preeclampsia.

Н.Ю. Ширшова,
Е.В. Шипицына,
А.М. Савичева, А.А. Полянин
НИИ акушерства и гинекологии
им. Д.О. Отта РАМН, Санкт-Петербург

ОСОБЕННОСТИ МИКРОФЛОРЫ ГЕНИТАЛИЙ У ЖЕНЩИН С ЭНДОЦЕРВИЦИТОМ

■ Охарактеризованы особенности микрофлоры гениталий у 70 небеременных женщин с негонекокковым эндоцервицитом и 20 здоровых женщин. В большинстве случаев эндоцервицита была диагностирована смешанная инфекция, при этом чаще всего выявляли хламидии в сочетании с вирусами простого герпеса (ВПГ) и папилломы человека (ВПЧ). При моноинфекции чаще обнаруживали уреоплазмы. У 20% здоровых женщин в цервикальных образцах были выявлены уреоплазмы. Установлено, что в 83% случаев эндоцервицита в патологический процесс вовлекается микрофлора влагалища, и чаще всего это проявляется бактериальным и кандидозным вагинитом. Ведущая этиологическая роль в развитии эндоцервицита у небеременных женщин принадлежит уреоплазмам, хламидиям, ВПГ и ВПЧ.

■ **Ключевые слова:** эндоцервицит; бактериальный вагиноз; вагинит; микрофлора

Введение

Известно, что одним из барьеров, препятствующим внедрению возбудителя в верхние отделы половых путей является шейка матки. Этому способствует анатомическая узость цервикального канала шейки матки, наличие слизистой «пробки», содержащей секреторный иммуноглобулин А, лизоцим и другие вещества, обладающие защитными свойствами, скопления макрофагов, нейтрофилов, Т-лимфоцитов в собственной пластинке слизистой оболочки. При поражении слизистой цервикального канала снижается эффективность ее барьерной функции, что делает возможным восходящее инфицирование верхних отделов половых органов, и, как следствие, возникают такие осложнения, как бесплодие, невынашивание беременности, повышается риск развития пороков плода и плаценты, осложнений после малых гинекологических операций [3, 6, 13]. Порой отсутствие выраженных признаков воспалительной реакции со стороны слизистой цервикального канала и неопределенность диагностических критериев заболевания часто приводят к ошибкам диагностики и терапии, что способствует хронизации процесса, развитию аутоиммунной патологии. В значительной мере это обусловлено недостаточной информированностью врачей об эндоцервицитах, их этиологии, особенностях диагностики и лечения. По данным литературы, в настоящее время инфекционные заболевания достаточно редко вызываются одним возбудителем [2, 7, 16]. Смешанные инфекции составляют примерно 20-30% в структуре инфекционных заболеваний нижнего отдела половых путей, т. е. почти у каждой третьей пациентки выявляется инфекционный процесс, вызванный несколькими возбудителями [3, 8, 9]. В таких случаях клинические проявления заболевания нетипичны и определяются характером взаимодействия между различными возбудителями, приводящим к угнетению или стимуляции одного возбудителя другим. Кроме того, если моноинфекция поддается лечению значительно легче, то при смешанной инфекции, особенно при хроническом ее течении, добиться излечения без дальнейшего рецидивирования процесса значительно труднее.

По данным различных авторов, в структуре хронических воспалительных заболеваний цервикального канала в настоящее время доминируют цервициты, вызванные *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* и вирусами папилломы человека (ВПЧ) и простого герпеса (ВПГ) II серотипа. На этом фоне наиболее часто развиваются цервикальная интраэпителиальная дисплазия и рак шейки матки [1, 5, 10, 14]. Исследования А.Л. Тихомирова (2000) показывают, что при наличии хронического процесса в различных отделах половой системы женщин у 70% отмечены хламидийная и уреоплазменная инфекции [11]. По материалам же исследований В.И. Удовиченко и соавт. (1997), 80% женщин, обращающихся в женскую консультацию с различными видами

вульвовагинитов, цервицитов, уретритов, имеют смешанную инфекцию [12]. Большинство исследователей полагают, что одним из главных факторов риска, способствующих обострению инфекционного процесса, является бактериальный вагиноз, что связано с повышенной активностью анаэробной микрофлоры: гарднерелл, бактероидов, пептострептококков и других микроорганизмов [9, 12, 16]. По данным зарубежных авторов, основная роль в развитии воспалительных заболеваний цервикального канала принадлежит гонококкам и хламидиям [15, 16].

Целью нашего исследования явилось изучение особенностей микрофлоры гениталий у небеременных женщин с негонококковым эндоцервицитом.

Материалы и методы

Под наблюдением находились две группы женщин в возрасте от 17 до 39 лет. В первую группу входили 70 небеременных пациенток с эндоцервицитом, вторую группу — контрольную — составили 20 здоровых женщин. Пациентки первой группы в большинстве случаев предъявляли жалобы на выделения из половых путей слизистого либо слизисто-гнойного характера, нередко усиливающиеся в предменструальный период и сопровождающиеся дизурическими симптомами. Диагноз эндоцервицита устанавливался на основании жалоб, анамнеза, клинической картины, простой и расширенной кольпоскопии, цитологического исследования, лабораторных методов диагностики. У 29 из 70 женщин заболевание протекало в острой форме, в остальных (41) случаях имело хроническую форму. Во всех случаях острого эндоцервицита пациентки обратились за помощью в период от 3 до 14 дней от начала клинических проявлений заболевания. При хроническом эндоцервиците длительность клинических проявлений колебалась от 3-х месяцев до 1,5–2 лет. Основными диагностическими критериями острого и хронического эндоцервицита помимо анамнеза заболевания служили данные осмотра и кольпоскопии. При остром процессе на фоне отека и диффузной гиперемии слизистой шейки матки определялись обильные слизисто-гноевидные выделения из цервикального канала, были видны точечные кровоизлияния в области наружного зева, которые после обработки раствором уксусной кислоты светлели. После пробы Шиллера поверхность слизистой шейки матки окрашивалась неравномерно, с характерной крапчатостью йоднегативных и йодпозитивных участков. Иногда наблюдались участки изъязв-

ления или слущивания поверхностных слоев эпителия до базального слоя. Обнаружение сформированной гипертрофической эктопии шейки матки указывало на наличие хронического процесса. В хронической стадии выделения могли быть незначительными, шейка матки — отечная с очаговой гиперемией.

В обеих группах проводилось изучение особенностей микрофлоры гениталий. Методами изучения служили: прямая микроскопия нативных и окрашенных метиленовым синим мазков, полученных из уретры, вагины и цервикального канала, а также микроскопия уретральных, вагинальных и цервикальных мазков, окрашенных по Граму. Исследование цервикального отделяемого в целях обнаружения хламидий, микоплазм, уреоплазм, вирусов простого герпеса и папилломы человека проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием тест-систем НПФ Литех, Москва. Микроскопическую картину влагалищного микробиоценоза оценивали согласно классификации, предложенной О. Ировцем и соавт. (1958), включающей шесть картин [4]. Типичное состояние нормального микробиоценоза влагалища с доминированием лактобацилл и отсутствием грамотрицательной микрофлоры, псевдомоний, лейкоцитов определяют как I картину. Картина II характеризуется умеренным или сниженным количеством лактобацилл, наличием грамположительных кокков, грамотрицательных палочек, единичных лейкоцитов. Этот тип микробиоценоза характерен для бактериального вагиноза, но он может также наблюдаться и у здоровых женщин при отсутствии у них субъективных жалоб. При бактериальном вагините наблюдается III картина микробиоценоза влагалища, которая характеризуется присутствием обильной полиморфной микрофлоры, большого количества лейкоцитов, слущенного эпителия и отсутствием лактобацилл. Картины IV–VI определяют как «специфическое воспаление», характерное для гонореи, трихомониаза, кандидоза, соответственно, с обилием в мазках лейкоцитов, макрофагов, выраженным фагоцитозом и определенными возбудителями.

Результаты исследования

При оценке микробиоценоза влагалища у наблюдаемых нами женщин обнаружено, что I (физиологическая) картина имела место у $12,86 \pm 4,0\%$ женщин с эндоцервицитом и у $65 \pm 10,94\%$ здоровых женщин ($p < 0,05$). Картина II микробиоценоза влагалища достоверно чаще встречалась в группе здоровых женщин

(35 ± 10,94%) по сравнению с больными эндоцервицитом (4,28 ± 2,42%, $p < 0,05$). Картины микробиоценоза вагины, характерные для бактериального и кандидозного вагинита (III и VI), встречались только в первой группе женщин и составили 54,28 ± 5,95% и 28,58 ± 5,39% соответственно. Что касается IV и V картин, соответствующих гонорейному и трихомонадному поражению урогениталий, то они не встречались ни у одной из наблюдаемых нами женщин (рис. 1).

Полученные данные говорят о том, что при эндоцервиците почти в 83% случаев микрофлора влагалища вовлекается в воспалительный процесс и достоверно чаще это проявляется сопутствующим бактериальным или кандидозным вагинитом. Однако в 17,14 ± 4,50% случаев эндоцервицита микробиоценоз влагалища соответствовал картинам I и II. Существенной разницы в изменениях картин микробиоценоза вагины при остром и хроническом эндоцервиците не выявлено.

Микроскопически оценивалось отделяемое уретры, вагины и цервикального канала у всех наблюдаемых нами женщин. В цервикальных образцах, полученных от пациенток первой группы, в 100% наблюдалось обилие полиморфноядерных лейкоцитов (> 20 в поле зрения светового микроскопа при 1000-кратном увеличении). В уретральных же мазках у 71,4 ± 5,40% женщин с эндоцервицитом лейкоциты чаще были в небольшом количестве (< 3 в поле зрения), а в 28,6 ± 5,40% случаев микроскопическая картина соответствовала уретриту (> 10 полиморфноядерных лейкоцитов в поле зрения). В группе здоровых женщин в отделяемом уретры и цервикального канала лейкоциты встречались в небольшом количестве (< 3–4 в поле зрения).

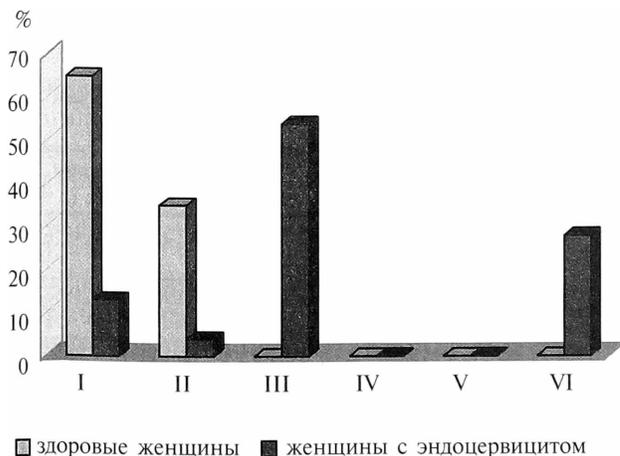


Рис. 1. Микробиоценоз влагалища у здоровых женщин и женщин с эндоцервицитом

Методом ПЦР при оценке образцов, полученных из цервикального канала у женщин с эндоцервицитом, в большинстве случаев были выявлены *Ureaplasma urealyticum* — у 32 из 70 наблюдаемых пациенток (45,71 ± 5,95%). *Chlamydia trachomatis* обнаружены у 27 из 70 женщин первой группы, что составило 38,57 ± 5,82%. *Mycoplasma hominis* выявлены у 18 женщин с эндоцервицитом (25,71 ± 5,22%), а *Mycoplasma genitalium* — в 4,28 ± 2,42%. Инфицирование цервикального канала вирусом простого герпеса (ВПГ) выявлено в 11,42 ± 3,80%, а вирусом папилломы человека (ВПЧ) — в 28,57 ± 5,39% случаев. Во второй группе у 4 из 20 женщин методом ПЦР из цервикального канала были выявлены *U. urealyticum* (20,00 ± 9,17%) при отсутствии у них жалоб и клинических проявлений эндоцервицита. При этом другие микроорганизмы у них не были выявлены (табл. 1).

При изучении частоты моно- и микстинфекции у небеременных женщин с эндоцервицитом при исследовании цервикального отделяемого показано, что инфицирование одним видом микроорганизмов имело место в 30 случаях из 70 (42,86 ± 5,91%). При этом наиболее часто выявлялись уреоплазмы (36,6 ± 8,79%) и *M. hominis* (26,6 ± 8,07%). *C. trachomatis* в качестве моновозбудителя эндоцервицита обнаружены у 6 женщин первой группы, что составило 20,00 ± 7,30%, причем заболевание в данных случаях протекало в острой форме. Вирусы простого герпеса и папилломы человека при моноинфекции у женщин с эндоцервицитом встречались с одинаковой частотой (10,00 ± 5,47%).

У 40 из 70 больных (57,14 ± 5,91%) первой группы выявлялась микстинфекция, причем сочетание двух микроорганизмов наблюдалось у 31 из них (77,50 ± 4,99%), трех — у 9 (22,50 ± 4,99%). При смешанных инфекциях в цервикальных образцах чаще других микроорганизмов обнаруживали *C. trachomatis* (52,5 ± 7,98%), вирус папилломы человека (42,5 ± 7,82%) и уреоплазмы (32,5 ± 7,41%). *M. hominis* и ВПГ выявлялись реже — в 22,5 ± 6,65% и 12,5 ± 5,23% случаев соответственно. *M. genitalium* выявлены только при смешанной инфекции (7,5 ± 4,16%). В табл. 2 приведены данные по частоте выявления каждого возбудителя при моно- и микстинфекции в отделяемом цервикального канала.

Анализируя данные по смешанной инфекции, получили, что на долю хламидийно-вирусных эндоцервицитов приходилось 21,42 ± 4,90% случаев заболевания: сочетание хламидий и ВПЧ имело место у 17,14 ± 4,50% заболевших, а хламидийно-герпетическое поражение цервикального канала — в 8,28 ± 3,29% случаев. Интересно

отметить, что вирус папилломы человека выявлялся только в сочетании с хламидиями и уреоплазмами ($8,52 \pm 3,34\%$). *C. trachomatis* в сочетании с *U. urealyticum* встречались в $10 \pm 3,58\%$, а с *M. hominis* — в $4,28 \pm 2,42\%$ случаев заболевания. Сочетание уреоплазм с *M. hominis* наблюдалось у $11,42 \pm 3,80\%$, а с *M. genitalium* и ВПГ — у $2,86 \pm 1,99\%$ пациенток.

Сравнивая частоту и особенность выявленных микроорганизмов из цервикальных образцов в зависимости от остроты течения эндоцервицита, получили следующие данные. При хроническом эндоцервиците (41 случай) хламидии и *M. hominis* встречались с одинаковой частотой — $19,51 \pm 6,19\%$. *M. genitalium* были обнаружены у 2 женщин ($4,88 \pm 3,36\%$), а уреоплазмы — у 27 ($65,85 \pm 7,41\%$) женщин с хроническим эндоцервицитом. Вирус папилломы человека при хроническом течении встречался в $21,95 \pm 6,46\%$ случаев (9 из 41). Вирус простого герпеса при хроническом процессе встречался с частотой $9,76 \pm 4,63\%$ случаев.

При остром процессе достоверно чаще были выявлены хламидии — в 19 случаях из 29 ($65,51 \pm 8,83\%$, $p < 0,01$). *M. hominis* были обнаружены у 10 женщин ($34,48 \pm 8,82\%$), а *M. genitalium* — только в 1 ($3,45 \pm 3,39\%$) случае острого эндоцервицита. Уреоплазмы при остром процессе встречались с низкой частотой ($17,24 \pm 7,01\%$) по сравнению с хроническим процессом. Вирус папилломы человека был обнаружен в 11 ($37,93 \pm 9,01\%$) случаях острого течения заболевания. В табл. 3 приведены данные по частоте выявленных возбудителей при остром и хроническом эндоцервиците.

Таким образом, существенную этиологическую роль в развитии негенококковых эндоцервицитов у небеременных женщин играют *C. tra-*

chomatis, *U. urealyticum* и вирусы генитального герпеса и папилломы человека.

Изолированный эндоцервицит (без сопутствующего уретрита и вагинита) встречался у 12 из 70 ($17,14 \pm 4,5\%$) женщин I группы. Чаще других микроорганизмов при изолированном эндоцервиците были обнаружены уреоплазмы — у 5 ($41,66 \pm 14,23\%$). Хламидии и микоплазмы при этом встречались с одинаковой частотой — по два случая каждый ($16,66 \pm 10,76\%$). Значительно реже были обнаружены вирусы простого герпеса и папилломы человека, по одному случаю ($8,33 \pm 7,97\%$).

Интересно, что эндоцервицит в сочетании с уретритом встречался у 7 из 70 ($9,99 \pm 3,58\%$) пациенток, причем у 6 из них ($85,71 \pm 13,22\%$) заболевание протекало в острой форме и только в одном случае ($14,28 \pm 13,22\%$) процесс был хроническим. В 6 из 7 случаев сочетания острого эндоцервицита с уретритом были обнаружены хламидии, при этом только у двух из 6

Таблица 2

Частота выявления возбудителей в соскобах эпителия цервикального канала у женщин с эндоцервицитом при моно- и микстинфекции

Возбудитель	При моноинфекции (n=30)	При микстинфекции (n=40)
<i>Chlamydia trachomatis</i>	6($20 \pm 7,30\%$)	21($52,5 \pm 7,98\%$)
<i>Mycoplasma hominis</i>	8($26,6 \pm 8,07\%$)	10($25 \pm 6,85\%$)
<i>Mycoplasma genitalium</i>	--	3($7,5 \pm 4,2\%$)
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	19($63,3 \pm 8,79\%$)	13($32,5 \pm 7,41\%$)
HSV	3($10 \pm 5,47\%$)	5($12,5 \pm 5,23\%$)
HPV	3($10 \pm 5,47\%$)	17($42,5 \pm 7,82\%$)

Таблица 1

Частота выявления возбудителей в соскобах эпителия цервикального канала у женщин с эндоцервицитом и здоровых женщин

Возбудитель	Женщины с эндоцервицитом (n = 70)	Здоровые женщины (n = 20)
<i>Chlamydia trachomatis</i>	27($38,57 \pm 5,8\%$)	—
<i>Mycoplasma hominis</i>	18($25,71 \pm 5,22\%$)	—
<i>Mycoplasma genitalium</i>	3($4,28 \pm 2,42$)	—
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	32($45,71 \pm 5,95\%$)	4($20 \pm 9,17\%$)
HSV	8($11,42 \pm 3,80\%$)	—
HPV	20($28,57 \pm 5,39\%$)	—

Таблица 3

Частота выявления возбудителей в соскобах эпителия цервикального канала у женщин с острым и хроническим эндоцервицитом

Возбудитель	Острый эндоцервицит (n=29)	Хронический эндоцервицит (n=41)
<i>Chlamydia trachomatis</i>	19($65,51 \pm 8,83\%$)	8($19,51 \pm 6,19\%$)
<i>Mycoplasma hominis</i>	10($34,48 \pm 8,82\%$)	8($19,51 \pm 6,19\%$)
<i>Mycoplasma genitalium</i>	1($3,45 \pm 3,39\%$)	2($4,88 \pm 3,36\%$)
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	5($17,24 \pm 7,01\%$)	27($65,85 \pm 7,41\%$)
HSV	4($13,79 \pm 6,40\%$)	4($9,76 \pm 4,63\%$)
HPV	11($37,93 \pm 9,01\%$)	9($21,95 \pm 6,46\%$)

женщин *C. trachomatis* выявлялись как единственный возбудитель ($28,56 \pm 17,19\%$). В остальных 4 из 6 случаев хламидии были обнаружены в сочетании с вирусом папилломы человека ($42,85 \pm 18,70\%$) и уреоплазмами ($14,28 \pm 13,22\%$). Только в одном случае сочетания уретрита с хроническим эндоцервицитом были обнаружены микоплазмы (*M. genitalium* в сочетании с *M. hominis*) ($14,28 \pm 13,22\%$). Во всех случаях сочетания уретрита и эндоцервицита наблюдалось изменение микрофлоры влагалища, причем в большинстве случаев был выявлен сопутствующий бактериальный вагинит — в 6 из 7 случаев ($85,71 \pm 13,22\%$), реже — кандидозный вагинит, в 1 из 7 случаев ($14,28 \pm 13,22\%$).

Обсуждение и выводы

Результаты проведенных исследований показали, что при негонекокковом эндоцервиците у небеременных женщин в 82,86% случаев, а при сопутствующем уретрите — в 100% случаев в воспалительный процесс вовлекается микрофлора влагалища, причем в два раза чаще этот процесс проявляется бактериальным вагинитом, реже — поражением вагины грибами рода *Candida*. Особенностью микрофлоры влагалища является ее изменчивость под действием как экзогенных, так и эндогенных факторов. Существенное влияние на микробиоценоз влагалища, помимо физиологических и гормональных изменений, оказывают факторы, изменяющие иммунологическую реактивность организма (длительные воспалительные процессы, частые стрессовые ситуации, распространенность самолечения, нарушение личной гигиены и др.). С учетом проведенных нами наблюдений можно утверждать, что наличие воспалительного процесса в цервикальном канале шейки матки приводит к изменению pH влагалищного отделяемого и активации условно патогенных микроорганизмов, тем самым способствуя распространению воспаления на влагалище и уретру. Причем первичным воспалительный процесс был в цервикальном канале, а влагалище вовлекалось в процесс вторично. Это подтверждается данными прямой микроскопии, когда во всех просматриваемых вагинальных мазках обнаруживались овальной формы полиморфноядерные лейкоциты, характерные для цервикального канала. В большинстве случаев эндоцервицита была обнаружена смешанная микрофлора. По нашим наблюдениям, при смешанной инфекции чаще выявлялись хламидии и вирус папилломы человека, тогда как в случаях моноинфекции преоблада-

ли уреоплазмы. В зависимости от характера течения эндоцервицита получено, что в 41 из 70 случаев процесс был хроническим, и при этом чаще в цервикальных образцах были обнаружены представители условно патогенной микрофлоры (микоплазмы и уреоплазмы), что подтверждается данными многих исследователей [7, 11]. При остром эндоцервиците достоверно чаще выявлялись *C. trachomatis* в сочетании с вирусами (ВПЧ и ВПГ) ($p < 0,01$). Изучая особенности микрофлоры влагалища при остром и хроническом процессах, получили незначительное преобладание кандидозной инфекции над бактериальной при остром эндоцервиците и бактериальной инфекциях — при хроническом. Во всех случаях (17,14%) физиологического микробиоценоза влагалища воспалительный процесс в цервикальном канале протекал в острой форме. Приведенные данные по изучению особенностей микрофлоры гениталий при эндоцервицитах рекомендуется учитывать при выборе тактики лечения данной нозологии. При обследовании здоровых женщин у 20% из них в материалах из цервикального канала выявлены *U. urealyticum*, что дает возможность рассматривать эти случаи как здоровое носительство уреоплазм.

Литература

1. Башмакова М.А., Савичева А.М. Папилломавирусная инфекция — М.: Медицинская книга; Н. Новгород: Изд. НГМА, 2002 — 21 с.
2. Глазкова Л.К., Ютяева Е.В. Новые представления об урогенитальном хламидиозе: методические рекомендации. — Екатеринбург: УГМА, 2003. — 64 с.
3. Манухин И.Б., Захарова Т.П., Рыжкова О.А., Мусаева З.М. Инфекции, передаваемые половым путем (хламидийно-вирусные цервициты): пособие для врачей — М., 2003. — 15 с.
4. Ировец О., Петер Р., Ира И., Петру М. Микробиология влагалища и трихомониаз половых органов. — М.: Медгиз, 1958. — 43 с.
5. Кононов А.В., Прилепская В.Н., Ваганова И.Г. Обоснование локального применения имудона у больных хламидийным и папилломавирусным цервицитом // Гинекология — 1999. — № 2. — С. 60–62.
6. Краснополюский В.И., Радзинский В.Е., Буянова С.Н. и др. Патология влагалища и шейки матки. — М.: Медицина, 1997. — 128 с.
7. Прилепская В.Н. Заболевания шейки матки. — М., 2000. — 435 с.
8. Прилепская В.Н. Особенности инфекционных процессов нижнего отдела половых путей. Возможности терапии препаратами для локального применения // Гинекология — 2000 — Т. 2, № 2. — С. 57–59.
9. Роговская С.И., Прилепская В.Н. Бактериальный вагиноз и папилломавирусная инфекция // Гинекология. — 2002 — Т. 4, № 3. — С. 126–130.
10. Савичева А.М., Башмакова М.А. Урогенитальный хламидиоз у женщин и его последствия // Под ред. Э.К. Айламазяна. — Н. Новгород: Изд. НГМА, 1998. — 180 с.
11. Тихомиров А.Л. Современное лечение воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин с использованием офлоксацина // Гинекология. — 2000. — Т. 2, № 6. — С. 196–201.

12. Удовиченко В. И., Чулкова О. В., Демидова Л. В. Клинические испытания препарата «Тантум Роза» при лечении вульвовагинитов у пациентов с раком гениталий // *Вопр. Онк.* – 1997 – Т. 43, № 3. – С. 339–340.
13. Яглов В. В. Воспалительные заболевания органов малого таза // *Гинекология* – 2001. – Т. 3, № 3 – С. 93–97.
14. Alberico S., Facca M. C., Di Bonito L., et al. Frequency of cervico-vaginal infections (*Trichomonas vaginalis*; *Chlamydia trachomatis*; herpes simplex virus; human papilloma virus) in cervical intraepithelial neoplasia // *Eur. J. Gynecol. Oncol.* – 1998. – Vol. 9, N 3. – P. 252–257.
15. Marrazzo J. M., Handsfield H. H., Whittington W. L. Predicting chlamydial and gonococcal cervical infection: implications for management of cervicitis // *Obstet. Gynecol.* – 2002. – Vol. 100, N 3. – P. 579–84.
16. Steinhilber L., Peipert JF, Heber W et al. Combination of bacterial vaginosis and leukorrhoea as a predictor of cervical chlamydial or gonococcal infection // *Obstet. Gynecol.* – 2002. – Vol. 99, N 4. – P. 603–607.

THE PROPERTIES OF THE MICROFLORA OF THE GENITAL TRACT IN WOMEN WITH ENDOCERVICITIS

Shirshova N.Yu., Shipitsyna E.V., Savicheva A.M., Polyaniin A.A.

■ **Summary:** The microflora of the genitalia in 70 nonpregnant women with non-gonococcal endocervicitis and 20 healthy women was characterised. In most cases of endocervicitis mixed infection was diagnosed, combination of chlamydiae with herpes simplex virus (HSV) and human papillomavirus (HPV) being more frequent. In cases of mono-infection ureaplasmas were the most prevalent microorganisms. In 20% of healthy women ureaplasmas were detected.

It has been shown that in 83% of endocervicitis cases the microflora of the vagina is involved in the pathological process, which is more often manifested in bacterial and candidal vaginitis. In etiology of endocervicitis a major part is played by ureaplasmas, chlamydiae, HSV and HPV.

■ **Key words:** endocervicitis; bacterial vaginosis; vaginitis; microflora

**А.Ф. Урманчеева,
Г.И. Михайлюк, Е.А. Ульрих**
Медицинская академия
последипломного образования,
кафедра онкологии с курсом
клинической радиологии,
Санкт-Петербург

ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ В РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЭНДОМЕТРИЯ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ

■ Рассмотрена возможность применения заместительной гормональной терапии для реабилитации больных, страдающих постовариоэктомическим синдромом, возникшим вследствие радикального лечения рака эндометрия. Приведены данные собственного исследования по оценке приемлемости и эффективности различных препаратов ЗГТ для коррекции постовариоэктомического синдрома у больных раком эндометрия.

■ **Ключевые слова:** рак эндометрия; радикальное лечение; постовариоэктомический синдром; заместительная гормональная терапия

Рак эндометрия (РЭ) занимает четвертое место в структуре онкологической заболеваемости женщин и первое место среди злокачественных опухолей женских гениталий. В 25% случаев РЭ регистрируется у пациенток в пременопаузе, а у 5% — моложе 40 лет. Таким образом, около трети больных раком тела матки находится в трудоспособном возрасте [1].

Несомненные достижения научной и практической онкологии на современном этапе позволяют добиться высоких показателей пятилетней выживаемости пациенток (при I стадии — более 90%) [2]. Условно заболевание приближается к курабельному. И если на первом плане — задача радикального, в основном хирургического лечения, то после его завершения остро возникает проблема качества жизни. Одна из них — постовариоэктомический синдром (ПОЭС) вследствие выключения функции яичников, характеризующийся вегетативно-сосудистыми, психоэмоциональными и обменно-эндокринными нарушениями. Поэтому в последние годы целью терапии является не только сохранение жизни, но также и качества жизни пациента. Все большее внимание привлекает серьезность постовариоэктомических расстройств у онкогинекологических больных, что диктует необходимость поиска адекватных методов коррекции.

Учитывая генез расстройств у женщин с ПОЭС, единственным патогенетически обоснованным методом лечения является в настоящее время заместительная гормональная терапия (ЗГТ).

Длительное время оставался дискуссионным вопрос о возможности применения ЗГТ больным РЭ после радикального лечения.

Результаты проведенных в мире немногочисленных исследований показали отсутствие увеличения риска развития рецидива РЭ на фоне ЗГТ и даже увеличение продолжительности безрецидивного периода в группе этих больных (табл. 1).

Так, W. Creasman W. [3] еще в 1986 г. по ретроспективным материалам 221-й больной РЭ не обнаружил увеличения риска рецидивирования в группе получавших ЗГТ — 2,1% по сравнению с пациентками без ЗГТ, у которых частота рецидивирования была даже выше — 14,9%.

Аналогичные данные получены Lee R. et al.[4] среди 44 больных РЭ, получавших ЗГТ. За период наблюдения (в среднем

Таблица 1

Опыт ЗГТ пациенткам после лечения РЭ*

Автор	Год	Число больных	Стадии заболевания
Creasman W.	1986	221	I
Lee R.	1990	44	I
Chapman J.	1996	62	I–II
Suriano K.	1999	130	I–III

* Ни в одном исследовании не отмечено увеличения риска рецидива РЭ.

64 месяца) в группе ЗГТ не было рецидивов заболевания, тогда как в группе без ЗГТ — зарегистрировано 8 рецидивов (8%). В исследовании Charman J. et al. [5] также не было достоверных различий в длительности безрецидивной выживаемости в группах использовавших и не применявших ЗГТ.

Схожие результаты получены Suriano K. et al. [6], наблюдавших с 1984 по 1998 гг. 130 больных РЭ (I, II и III стадиями), получавших ЗГТ в среднем 83 месяца. У большинства пациенток (83%) была I стадия заболевания, причем у 50% — Ib стадия. Контрольная группа насчитывала 119 пациенток, не получавших ЗГТ. Выживаемость в среднем не отличалась в обеих группах. Однако безрецидивный период среди больных, получавших ЗГТ, был значительно выше (82 месяца), чем в контрольной группе (63 месяца). Частота рецидивов в группе ЗГТ также была ниже (1,4%) в отличие от 14,3% в группе без ЗГТ.

Сведения, представленные на 10-ом Международном Конгрессе по менопаузе (июнь 2002 г., Берлин), также не исключают возможность применения ЗГТ у пролеченных больных РЭ ранних стадий. Так, данные Центра менопаузы во Флоренции (Италия) продемонстрировали отсутствие рецидивов РЭ в группе ЗГТ (n = 14) за период от 2 месяцев до 10 лет (в среднем 55 месяцев), при этом не отмечено ни одного летального случая, а также не возникло никаких

интеркуррентных заболеваний [7] и было достигнуто полное купирование симптомов ПОЭС у всех пациенток. Аналогичные результаты продемонстрировали и другие авторы [8, 9].

Продолжается международное рандомизированное (двойное слепое) исследование, результаты которого предполагают окончательно определить возможность применения ЗГТ при РЭ [10], и по имеющимся уже предварительным данным в ходе программы не выявлено отрицательного эффекта ЗГТ.

Таким образом, по результатам всех известных проведенных в мире исследований — РЭ в анамнезе не является абсолютным противопоказанием для применения ЗГТ [3, 4, 5, 6]. **Целью исследования** явилось определение возможности применения и оценка эффективности заместительной гормонотерапии в коррекции ПОЭС у больных раком эндометрия.

Материалом исследования послужили данные 74-х пациенток, получивших лечение в онкогинекологическом отделении Ленинградского областного онкологического диспансера с гистологически верифицированным РЭ в различные сроки после радикального хирургического или комбинированного лечения, находящиеся в состоянии клинической ремиссии (2001–2003 гг.).

Пациентки были разделены на 2 группы:

- 1) больные, получающие ЗГТ (54 пациентки);
- 2) контрольная группа — 20 пациенток, которым ЗГТ не проводилась.

Рандомизация в целях включения в отдельные группы осуществлялась конвертным методом с учетом противопоказаний к ЗГТ.

ЗГТ проводилась 54 пациенткам в следующих вариантах:

- препарат индивина (Орион, Финляндия) в виде таблеток для приема внутрь, содержащих эстрадиола валерат 1 мг/сут и медроксипрогестерона ацетата 2,5 мг/сут, ежедневно получали 20 пациенток;
- препарат климодиен (Шеринг, Германия) в виде таблеток для приема внутрь, содержащих эстрадиола валерата 2 мг/сут и дисногеста 2 мг/сут, ежедневно получали 14 пациенток;
- препарат ливнал (Органон, Голландия) в виде таблеток для приема внутрь, содержащих активного вещества тиболона 2,5 мг/сут, ежедневно получали 12 пациенток;
- препарат мегейс (Бристол-Майерс-Сквибб, США) в виде таблеток для приема внутрь, содержащих медроксипрогестерона ацетата 20 мг, ежедневно получали 8 пациенток.

Заместительная гормонотерапия проводилась в непрерывном режиме. Длительность лечения в среднем составила 7,6 месяца (от 6 до 18 мес).

Таблица 2

Характеристика пациенток, принимавших ЗГТ

Параметры	Значения
Индивина (n = 20)	
Средний возраст, лет	44,6 ± 0,7
Средний послеоперационный период, мес	14 ± 1,2
Средний ММИ до лечения, баллы	36,8 ± 2,35
Средний ММИ через 6 мес, баллы	12,9 ± 1,0
Климодиен (n = 14)	
Средний возраст, лет	45,7 ± 1,5
Средний послеоперационный период, мес	13,4 ± 2,2
Средний ММИ до лечения, баллы	28,5 ± 2,2
Средний ММИ через 3 мес, баллы	17,1 ± 2,2
Ливнал (n = 12)	
Средний возраст, лет	44,8 ± 0,9
Средний послеоперационный период, мес	14,1 ± 2,9
Средний ММИ до лечения, баллы	33,8 ± 3,1
Средний ММИ через 6 месяцев, баллы	2,3 ± 0,7
Мегейс (n = 8)	
Средний возраст, лет	49,8 ± 1,7
Средний послеоперационный период, мес	18,5 ± 2,8
Средний ММИ до лечения, баллы	33,4 ± 4,1
Средний ММИ через 6 мес, баллы	16,25 ± 2,75

Возраст больных варьировал от 31 до 55 лет и в среднем составил $45,1 \pm 0,7$ лет. Все пациентки до проведения хирургического лечения имели сохраненную менструальную функцию (табл. 2).

На момент включения больных РЭ в исследование, а также через 3 и 6 месяцев осуществлялась оценка выраженности проявлений ПОЭС и их динамики в процессе наблюдения по модифицированному менопаузальному индексу (ММИ) при осмотре и опросе с помощью специально разработанных анкет. На момент включения в исследование, а также через 3 и 6 месяцев, проводились следующие клинико-лабораторные исследования: гинекологический осмотр, цитологический контроль, обследование молочных желез, УЗИ органов брюшной полости и малого таза, определение липидного спектра крови энзимокolorиметрическим методом, коагулограмметрия, определение уровня гонадотропинов, ФСГ и ЛГ иммуноферментным методом и эстрадиола радиоиммунологическим методом.

Результаты исследования

У всех 74-х пациенток выявлены проявления ПОЭС различной степени выраженности: в 50% случаев отмечены проявления слабой степени выраженности, в 40% — умеренной, в 10% — тяжелой степени.

В структуре расстройств доминировали нейровегетативные нарушения (приливы жара, потливость, головные боли, сердцебиение), при этом умеренной степени выраженности — в 25% случаев, тяжелой — в 10%.

Отмечены не только раннее появление и тяжесть нейровегетативных симптомов ПОЭС, но и темпы нарастания выраженности, скорость развития данных расстройств, что усугубляло течение психоэмоциональных нарушений у больных РЭ. Психоэмоциональные нарушения в обследуемой группе больных проявлялись раздражительностью, потерей сна, снижением памяти, внимания, мнительностью, эмоциональной неустойчивостью. На момент включения больных в исследование данные расстройства по степени тяжести были ведущими, у 60% пациенток они преобладали над вегетососудистыми нарушениями. Слабая степень выраженности симптомов наблюдалась у 40% пациенток, умеренная — в 55% и тяжелая — у 5% пациенток.

Для анализа полученных данных существенно, что возникновение и развитие эмоционального дистресса у больных РЭ, по нашему мнению, происходит уже в процессе лечения основного заболевания. Сообщение об онкологическом заболевании является пусковым меха-

низмом возникновения психологического кризиса у больной. Психологические аспекты состояния больных РЭ в послеоперационном периоде усугубляются внутренними переживаниями женщины, связанными с утратой органа. Для таких больных характерны чувство потери женственности, а вследствие этого переживания неполноценности и ущербности, чувство угрозы для жизни и страх перед возможной социальной изоляцией, что особенно тяжело переживают женщины переходного возраста.

Таким образом, отмечено, что психоэмоциональные расстройства в клинической картине ПОЭС у больных РЭ занимают значительное место и привлекают внимание частотой развития и тяжестью проявлений.

Течение психоэмоциональных нарушений усугублялось возникновением у больных РЭ различных сексуальных расстройств, обусловленных нарастающими атрофическими изменениями в нижних отделах мочеполовой системы. Урогенитальные нарушения у данной категории больных не были отсроченными и развивались параллельно с нейровегетативными и психоэмоциональными симптомами ПОЭС. Клинические проявления урогенитальных нарушений выражались в симптомах атрофического кольпита и формировании уретрального синдрома, сопровождающихся характерными жалобами на частые болезненные и непроизвольные мочеиспускания, стрессорное недержание мочи, чувство неполного опорожнения мочевого пузыря, никтурию, а также сухость, зуд и выделения из влагалища, носящие длительный, рецидивирующий и упорный характер, кровянистые выделения при половых контактах, различные сексуальные нарушения, вплоть до невозможности половой близости (диспареунии). У 69% пациенток отмечались умеренно выраженные обменно-трофические расстройства, а у 10% — тяжелые.

Одним из факторов, влияющих на степень выраженности данных проявлений, является характер радикального лечения больных РЭ, включающий в себя хирургическое лечение и нередко послеоперационную лучевую терапию. Поражения органов малого таза, в частности прямой кишки, мочевого пузыря и влагалища, развивающиеся в связи с применением комбинированного лечения РЭ, усугубляют течение обменно-трофических процессов, обусловленных острым дефицитом эстрогенов при ПОЭС.

Изучение выраженности и структуры проявлений ПОЭС у больных РЭ с учетом длительности послеоперационного периода выявило, что наибольшая выраженность синдрома наблюдается в

течение первого года после выключения функции яичников и в его структуре преобладают проявления нейровегетативного характера, а психоэмоциональные и обменно-трофические расстройства практически равны по значимости.

Однако через год и более после овариэктомии выраженность нейровегетативных симптомов снижается, психоэмоциональные изменения длительное время носят стойкий характер, а степень выраженности обменно-трофических расстройств постепенно прогрессирует.

Изучение динамики проявлений ПОЭС свидетельствует о достоверном уменьшении выраженности расстройств в группе больных, получающих ЗГТ, что отразилось снижением показателей ММИ (табл. 2).

Уже в течение первых 3–4 недель применения препаратов ЗГТ отмечалось исчезновение таких вегетососудистых проявлений ПОЭС, как приливов жара, головных болей, потливости, сонливости. Через 6 месяцев применения ЗГТ у 90% пациенток полностью купировались вегетососудистые нарушения, а у 10% — остались лишь слабые их проявления.

Нормализация нейровегетативных реакций на фоне ЗГТ у больных РЭ частично предопределила положительную динамику психоэмоционального состояния данной группы пациенток.

Значимая динамика психоэмоциональных проявлений ПОЭС отмечалась через 4–6 недель, т. е. после исчезновения на фоне ЗГТ части нейровегетативных симптомов. На фоне ЗГТ выраженность указанных симптомов у больных РЭ с ПОЭС уменьшилась на 60%. Проведение ЗГТ способствовало снижению тревожности, мнительности, устранению раздражительности, навязчивых идей, стабильности настроения, аппетита, улучшению сна, памяти, повышая в целом работоспособность, качество жизни данной категории больных.

Наряду с нормализацией вегетососудистых реакций и улучшением психоэмоционального состояния, отмечалась положительная динамика в снижении степени выраженности урогенитальных расстройств за счет исчезновения дизурических явлений, сухости влагалища, недержания

мочи, никтурии. Снижение показателей ММИ на фоне ЗГТ свидетельствует об уменьшении обменно-трофических изменений на 48%. Уменьшение нейровегетативных проявлений и стабилизация эмоционально-психического состояния, исчезновение уродинамических расстройств на фоне ЗГТ способствовали восстановлению либидо, коитальной, а затем и сексуальной активности, что тесно связано с восстановлением социальной адаптации женщины.

В группе сравнения проявления постовариоэктомического синдрома носили упорный характер с тенденцией к расширению симптоматики и нарастанию степени выраженности.

Следует отметить, что в целом применяемые режимы, а также отдельные препараты комбинированной ЗГТ равнозначно эффективны в лечении клинических проявлений ПОЭС ($p > 0,05$). Чистые гестагены снижают выраженность вегетососудистых проявлений ПОЭС, но мало эффективны при психоэмоциональных и обменно-трофических нарушениях.

Исследование особенностей липидного обмена при ПОЭС у больных РЭ выявило, что на момент включения больных в исследование у 60% больных были клинические проявления нарушений липидного обмена в виде превышения массы тела ($ИМТ > 25 \text{ кг/м}^2$), т. е. имелось ожирение II–III степени, что свидетельствует о повышенном риске развития сердечно-сосудистой патологии в данной группе пациенток. Известно, что нарушения обмена липопротеидов близко связаны с тромбогенезом и атерогенезом.

Изучение показателей липидного спектра крови у больных РЭ с ПОЭС позволило выявить различные формы дислипидотеирии, преимущественно IIa и IIb типов (ВОЗ), у 93% пациенток и лишь у 7% — нормолипидемию.

Таким образом, повышение атерогенного потенциала крови отмечено у подавляющего большинства больных, при этом у 2/3 пациенток в сочетании с избыточной массой тела и ожирением.

На основании полученных данных больные РЭ с ПОЭС могут расцениваться как группа

Таблица 3

Изменение липидного спектра крови на фоне ЗГТ

Показатели, ммоль/л	До лечения	Через 6 мес ЗГТ	Через 6 мес в группе контроля
Холестерин	5,80 ± 0,22	5,1 ± 0,23	6,10 ± 0,12
Триглицериды	1,52 ± 0,17	1,15 ± 0,10	1,68 ± 0,14
ХС-ЛПВП	1,47 ± 0,07	1,54 ± 0,16	1,34 ± 0,11
ХС-ЛПНП	3,57 ± 0,52	3,56 ± 0,10	5,26 ± 0,36
Атерогенный индекс	3,41 ± 0,45	2,8 ± 0,13	4,35 ± 0,32

высокого риска возникновения и развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), а назначение им ЗГТ является не только лечением уже развившегося симптомокомплекса ПОЭС, но и профилактикой поздних обменно-трофических нарушений.

На фоне ЗГТ у данной категории больных отмечено небольшое снижение уровня общего холестерина, триглицеридов, атерогенных фракций липопротеидов, а также снижение атерогенного индекса, что указывает на благоприятное влияние ЗГТ ($p > 0,05$) (табл. 3).

Слабое влияние ЗГТ на липидный спектр пациенток, имеющих изначально обменно-эндокринные нарушения, а также отсутствие влияния на свертывающую систему крови, указывает на безопасность в применении этих препаратов у данной категории больных (табл. 4).

Следует отметить, что атерогенные фракции липопротеидов и, следовательно, индекс атерогенности в группе контроля оставались повышенными в течение всего периода наблюдения. Кроме того, в данной группе больных отмечена отрицательная динамика показателей ИМТ, выражающаяся в увеличении числа больных с избыточной массой тела и ожирением. В группе больных РЭ, получающих ЗГТ, не отмечено отрицательной динамики показателей ИМТ.

При изучении гормонального спектра крови у больных РЭ с ПОЭС характерным явилось резкое повышение концентрации ФСГ и ЛГ и снижение концентрации эстрадиола, что соответствует универсальной характеристике постовариэктомического состояния. Следует отметить значительные индивидуальные колебания указанных показателей, которые не зависели от

длительности постовариэктомического периода и возраста больных.

Нами не отмечено также убедительной зависимости степени выраженности ПОЭС от степени снижения эстрадиола в крови. Вероятно, можно предположить наличие индивидуально низкого порогового уровня эстрадиола, ниже которого падение концентрации уже не влечет за собой изменения выраженности симптомов дефицита эстрогенов.

Однако высокие темпы роста и степень повышения содержания ФСГ и ЛГ, острый дефицит эстрогенов способствуют более раннему возникновению, высокой скорости развития и большей степени выраженности не только ранних, но и поздних постовариэктомических расстройств.

Назначение ЗГТ позволило достигнуть оптимальных уровней эстрадиола в крови, достоверно превышающих его концентрацию до лечения. Не было отмечено достоверных корреляций между степенью повышения содержания эстрадиола в крови и характером используемых препаратов ЗГТ.

На фоне ЗГТ наблюдалось значительное снижение концентрации ЛГ и ФСГ в сыворотке крови, не достигающее, однако, базальных показателей (табл. 5).

Специального внимания заслуживают данные о характере побочных эффектов при проведении ЗГТ, которые не были длительными, купировались самостоятельно в течение 2–4 недель применения и не требовали отмены препарата.

Наблюдалось незначительное нагрубание молочных желез, тошнота, головные боли разной степени выраженности. Указанные побоч-

Таблица 4

Влияние ЗГТ на свертывающую систему крови

Показатели	Нормы	До лечения	Через 6 мес ЗГТ	Через 6 мес применения мегейса	Группа контроля через 6 мес
Протромбин, %	92–109	98,80 ± 0,09	99,9 ± 1,40	101,50 ± 1,50	103,50 ± 6,50
Фибриноген, г/л	2–4	3,02 ± 0,17	2,68 ± 0,10	3,10 ± 0,70	4,10 ± 0,50
АПТВ, сек	28–38	35,10 ± 1,50	33,53 ± 0,60	40,15 ± 0,35	36,05 ± 2,30
Тромбиновое время, сек	14–17	15,30 ± 0,30	14,60 ± 0,20	16,70 ± 0,01	15,80 ± 1,70

Таблица 5

Изменения гормонального спектра крови на фоне ЗГТ

Показатели	До лечения	Через 6 мес ЗГТ	Через 6 мес в группе контроля
ФСГ, мЕ/мл	155,5 ± 0,1	56,6 ± 15,6	200,0 ± 6,1
ЛГ, мЕ/мл	31,2 ± 1,1	19,2 ± 1,9	38,8 ± 5,3
Эстрадиол, пм/л	11,3 ± 0,5	34,9 ± 3,5	10,2 ± 4,8
Прогестерон, нм/л	0,2 ± 0,1	0,3 ± 1,05	0,4 ± 0,2

Таблица 6

Изменение маммографической плотности (МП) под влиянием препаратов ЗГТ через 6 месяцев применения

Препарат ЗГТ	Увеличение МП	Без динамики МП	Уменьшение МП
Индивина, климодиен	35%	60%	5%
Лививал	—	50%	50%
Группа контроля (без применения ЗГТ)	50%	50%	—

ные эффекты ряд авторов считает не осложнениями лечения, а «синдромом начала терапии» — возможную индивидуальную реакцию организма женщины с выключением функции яичников на изменение уровня эстрогенов в сторону повышения.

Применение прогестагенов до сих пор вызывает споры в связи с побочными явлениями со стороны молочных желез, в том числе с увеличением риска развития РМЖ.

Результаты исследований *WHI (Инициатива во имя здоровья женщины)* по применению комбинированной ЗГТ, опубликованные в 2002 г., подтверждают рекомендацию не использовать длительных курсов ЗГТ из-за повышения риска развития РМЖ [10].

В нашем исследовании на фоне проведения 6 мес ЗГТ и далее в течение последующих 12–24 мес наблюдения ни у одной больной не отмечено существенных клинико-маммографических изменений в состоянии молочных желез по сравнению с группой контроля (табл. 6).

Выводы:

1. За время проведения ЗГТ (6–18 мес) и в течение последующего периода наблюдения (12–18 мес) в группе обследуемых больных РЭ не отмечено рецидивов заболевания (0/54), тогда как в группе сравнения — у 1 (1/20).

2. Препараты заместительной гормонотерапии высокоэффективны в коррекции постовариэктомического синдрома.

3. Препараты ЗГТ хорошо переносятся.

4. Комбинированная ЗГТ безопасна в применении как в отношении рецидива РЭ, так и в отношении влияния на молочную железу за период применения от 6 до 18 мес.

5. Исследованные препараты могут использоваться в реабилитации больных РЭ в целях повышения качества жизни данной группы пациенток.

Литература

1. Cancer Incidence in Five Continents. // IARC Sci. Publ. Lyon — 1999. — 7 (143): 867–890.
2. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. // В., 1989. — С. 464.
3. Creasman WT. Estrogen replacement therapy in the patient treated for endometrial cancer // Obstet. Gynecol. — 1986. — 67:326–30.
4. Lee R.B., Bulka T.W., Park R.C. Estrogen replacement therapy following treatment for stage I endometrial carcinoma // Gynecol. Oncol. — 1990 — Vol. 36. — P. 189–91.
5. Chapman J.A., DiSaia P., Osann K. et al. Estrogen replacement in surgical stage I and II endometrial cancer survivors // Amer. J. Obstet. Gynecol. — 1996. — Vol. 175. — P. 1195–2000.
6. Suriano K., McHale M., Re A., Di Saia P. Estrogen replacement therapy in endometrial cancer patients does not increase recurrence risk // Inter. J. Gynec. Cancer. — 1999 — Vol. 9. — P. 83.
7. Magnani L., Becorpi A., Marchionni M., Scarselli G. Hormone replacement therapy in patients treated for endometrial cancer // F-08-05.
8. Spaczynski M. HRT and gynecological malignancies.
9. Campodonico I. The dilemma of HRT after breast and endometrial cancer treatment // 10th World Congress on the Menopause, 2002, SM-01-04
10. Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women. The Writing Group for the WHI investigators // JAMA — 2002. — Vol. 288, N 3 — P. 321–332.

REPLACEMENT HORMONAL THERAPY FOR REHABILITATION OF PATIENTS WITH ENDOMETRIAL CARCINOMA AFTER RADICAL TREATMENT

Urmancheeva A.F., Mikhailuk G.I., Ulrikh E.A.

■ **Summary:** The possibility of using replacement hormonal therapy for rehabilitation of patients suffering from postovariectomic syndrome in consequence of radical treatment of endometrial carcinoma was considered. Data of the own investigation to appraise the admissibility and efficiency of various RHT preparations aimed at correction of postovariectomic syndrome in patients with endometrial carcinoma are presented.

■ **Key words:** endometrial carcinoma; radical treatment; postovariectomic syndrome; replacement hormonal therapy

Радзинский В.Е.,
Запертова Е.Ю.

ПРОГЕСТЕРОНОБУСЛОВЛЕННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ ПРИ ПРИВЫЧНОМ НЕВЫНАШИВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ

Привычное невынашивание беременности (ПНБ) – мульти-факторное, генетически детерминированное заболевание. Проблема ПНБ остается одной из наиболее актуальных проблем в акушерстве и гинекологии, так как влечет за собой не только снижение рождаемости, но оказывает отрицательное влияние на репродуктивное здоровье женщины. Частота самопроизвольных выкидышей составляет от 15 до 20% желанных беременностей (Сидельникова В.М., 2002). По данным Коллегии Минздрава РФ (2002) 50% выкидышей происходит в первом триместре, 25% из них приходится на ПНБ. Более того, самопроизвольно в РФ прерывается каждая пятая желанная беременность, что приводит не только к медицинским но и демографическим потерям – в стране не рождается 180000 желанных детей. В США диагноз привычного невынашивания (*habitual pregnancy loss, recurrent miscarriage*) ставится при трех и более самопроизвольных абортах подряд и наблюдается у 1% всех супружеских пар (Lee R.M., 2000). Многие исследователи считают, что самопроизвольные выкидыши первого триместра являются инструментом естественного отбора, так как при исследовании абортусов находится от 60 до 80% эмбрионов с хромосомными аномалиями (Norwitz E., Wilson T., 2000). Подавляющее большинство плодов (95%) погибают до 8 недель беременности. Самопроизвольный аборт на сроке 12 недель беременности редко обусловлен хромосомными аномалиями. Появление угрозы прерывания беременности в 9–10 недель является благоприятным для вынашивания беременности и связано с какими-либо другими причинами. Изучение этих причин в последние годы стало уделом иммуногенетики и эндокринологии. В литературе описано протективное влияние прогестерона на развитие беременности путем опосредованного воздействия через систему цитокинов. Прогестерон – гормон, играющий чрезвычайно важную роль в поддержании беременности. Еще до оплодотворения прогестерона вызывает децидуальные превращения эндометрия и готовит его к имплантации, способствует росту и развитию миометрия, его васкуляризации, поддерживает миометрий в состоянии покоя нейтрализации действия олситоцина, снижения синтеза простагландинов. Прогестерон является одним из основных гормонов, который ингибирует опосредованную через Т-лимфоциты реакцию отторжения плода.

В момент взаимодействия прогестерона с рецепторами Т-клетки CD 8+ продуцируют прогестерониндуцированный блокирующий фактор (RIBF), который, воздействуя на НК-клетки, направляет иммунный ответ матери на эмбрион в сторону менее активных НК-клеток – больших гранулярных лимфоцитов, несущих CD 56+ CD 16–. При наличии этих клеток иммунный ответ матери осуществляется через Т-хелперы II (Th II) типа, которые продуцируют регуляторные цитокины il-3, il-4, il-10, il-13. При низком содержании прогестерона или поражении рецепторов прогестерона будет мало прогестерониндуцированного блокирующего фактора. В этих условиях иммунный ответ матери на трофобласт сдви-

гается в сторону лимфокинактивированных киллеров (LAK), несущих маркеры CD 56+ CD 16+, иммунный ответ матери сдвигается в сторону более активного ответа через Т-хелперы I(Th1) типа с продукцией в основном провоспалительных цитокинов (TNF α , γ LFN, il-1, il-6).

Так, по нашим исследованиям, в основе ПНБ лежит хронический эндометрит, имеющий для имплантации и последующего отторжения плодового яйца большее значение, чем дефицит прогестерона. Указанное положение подтверждают результаты гормональных исследований, которые не выявляли абсолютной гипопрогестеронемии у 30 женщин (100%).

Роль цитокинов как факторов, реализующих воспалительный процесс, во многом не изучена. Вместе с тем известно, что воспалительный процесс развивается при непосредственном их участии. Система цитокинов играет важную роль в регуляции воспалительных реакций и межклеточных взаимодействий в эндометрии, что, в свою очередь, ограничивает инвазию трофобласта, нарушая нормальное формирование. При хроническом воспалительном процессе, в том числе аутоиммунном, провоспалительные цитокины увеличиваются в количестве, превышая нормальные показатели более чем в два раза.

Кроме того, избыточное количество провоспалительных цитокинов ведет к активации протромбиназы, что обуславливает тромбозы, инфаркты трофобласта и его отслойку, и в конечном итоге — выкидыш I триместра. При сохранении беременности в дальнейшем формируется первичная плацентарная недостаточность.

Цель исследования

Выявить влияние прогестерона на развитие беременности путем опосредованного воздействия на систему цитокинов.

Контигент, материалы и методы. Было обследовано 30 беременных в сроках до 12 недель беременности, проанализирован их соматический и гинекологический анамнезы, а также особенности течения данной беременности. Всем женщинам проводилось исследование внутриклеточного синтеза цитокинов в крови, для этого определялось соотношение Th1 и Th2.

Среди сопутствующих соматических заболеваний обращают на себя внимание частые ОРВИ, ОРЗ — 28(93%), воспалительные заболевания мочевыводящих путей — 25 (83,3%), хронический гастрит и панкреатит — 14 (46,6%).

Менструальная функция исследуемых женщин только в 5 случаях (16,7%) была нарушена по типу дисфункция яичников. Гинекологиче-

ские заболевания в исследуемых группах распределились следующим образом: воспалительные заболевания органов малого таза — 27 (90%), кольпит — 8 (26%), бартолонит — 1 (3,3%).

Особенностями акушерского анализа были: искусственный аборт в анамнезе — 18 (60%), привычное невынашивание в анамнезе — 30 (100%). Течение данной беременности в 100% случаев протекало с угрозой прерывания и в зависимости от применения прогестерона для лечения угрозы контингент был разделен на две группы:

— беременные, получавшие препараты прогестерона (дюфастон) во время данной беременности — 13 человек (43,3%);

— беременные, которые отказались принимать препараты прогестерона — 17 человек (56,6%).

В первой группе беременных, принимавших препараты прогестерона, данная беременность в 100% случаев закончилась физиологическими родами без перинатальных потерь. Среди беременных, не получивших прогестерон, данную беременность сохранили только 3 человека (9,9%), в остальных случаях она самопроизвольно прерывалась в сроке до 12 недель.

При анализе течения настоящей беременности в первой группе женщин была выявлена анемия в 8 случаях (61,5% от общего количества беременных в этой группе), ранний токсикоз разной степени тяжести — 12 случаев (92,3%), ОРВИ — 2(15,6%).

Следует отметить, что гинекологическая заболеваемость в обеих группах распределилась примерно одинаково: воспалительные заболевания органов малого таза — 12 человек (92,3%) в первой группе и 15 человек (88,2%) во второй, кольпит — 2 случая (15,3%) в первой и второй группах соответственно и один случай бартолинита во второй группе беременных, не принимавших препараты прогестерона.

Течение настоящей беременности в группе женщин, которым не проводилась терапия прогестероном, также осложнилась анемией в 14 случаях (82,3%), ранним токсикозом в 13 случаях (76,5%), ОРВИ 1 случай (5,9%). Таким образом, группы были сопоставимы по основным клиникостатистическим показателям, анамнезу и особенностям настоящей беременности. Предположив наличие эндометрита после неоднократных выскабливаний у обследованных женщин и получив косвенное подтверждение этого по результатам микробиологических, бактериоскопических и бактериологических исследований (повышенное обсеменение патогенной микрофлорой, третья и четвертая степени чистоты влагалищного содержимого), а также данных со-

нографии и доплерометрии (Духина Т.А., 2001) — наличие хорионамнионита у 9 (69,2%) в первой и 13 (72,2%) во второй группах, мы сравнили исходы беременности в зависимости от применения дидрогестерона. Причем применение последнего было продиктовано не прогестерон-заместительным действием, а известным противовоспалительным эффектом. После трех недель применения дюфастона в первой группе нами было проведено исследование крови на соотношение Т-хелперов первого и второго типов и их количественное сравнение с результатами второй группы, отказавшихся принимать препарат.

Среднее соотношение Т-хелперов первого и второго типов в группе женщин, принимавших прогестерон, было равно 1,9, а в группе женщин, не получавших препараты прогестерона — 2,3. В обоих случаях это соотношение превышало нормальные значения (N до 1,1), но очевидно было гораздо выше во второй группе исследования.

Выводы

Поскольку высокие значения соотношения Th1 к Th2 характерны для женщин с привычным невынашиванием, полученные результаты были прогнозируемы. Однако более высокие цифры во второй группе, видимо, коррелируют с относительной гипропрогестеронемией. В патогенезе привычного невынашивания, как уже описывалось выше, серьезная роль принадлежит воспалительному компоненту (эндометрит), степень выраженности которого определялась по уровню цитокинов, а именно количеству Th1 в

крови, поскольку при повышении последнего возникает относительная гипрогестеронемия даже при его нормальных лабораторных значениях. Повышенная продукция Th1, как правило, возникает на фоне воспалительного процесса, что имело место в исследуемых группах. При лечении препаратами прогестерона искусственно корректировалась относительная гипрогестеронемия и развитие трофобласта происходило по цепи Т-хелперов второго типа (регуляторных цитокинов), возникала иммуносупрессия и прерывания беременности не происходило.

Таким образом, суть использования дюфастона (дидрогестерона) в ранние сроки беременности заключается не столько в ликвидации дефицита гормона желтого тела (зачастую не существующего), а в его влиянии на соотношение Th1/Th2 и увеличении количества регуляторных цитокинов, блокирующих воспалительный процесс.

Литература

1. Агаджанова А.А. // Рус. мед. журн. — 2003. — № 1. — С. 3–6.
2. Тетриуашвили Н.К., Сидельникова В.М., Верясов В.Н., Сухих Г.Т. // Рос. вест. акуш. и гинек. — 1999. — № 3. — С. 37–44.
3. Сидельникова В.М. // Акуш. и гинек. — 2002. — № 4. — С. 154–155.
4. Beer A.E., Kwark J.Y. // Reproductive medicine program. Finch University of Health Science Chicago Medical School. — 2000.
5. Asselin S., Bredan M., Fradelizi D. // Presse Med. — 1997. — Vol. 26, N 6. — P. 278–283.
6. Constant S.L., Bottomly K. // Ann. Rev. Immunol. — 1997. — N 15. — P. 297–322.



**К.В. Минкевич, В.Г. Яковлев,
А.Н. Кучерявенко**

Санкт-Петербургский
государственный медицинский
университет им. акад. И.П. Павлова,
кафедра акушерства и гинекологии

ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И КОНСЕРВАТИВНОМУ ЛЕЧЕНИЮ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

■ В статье анализируются причины развития ВПЧ-инфекции и ее роль в патологии женских половых органов. Современные методы диагностики и лечения этой инфекции. Особое внимание уделяется выявлению этой патологии в области вульвы, слизистой влагалища и шейки матки. Текст иллюстрирован рисунками. Даются рекомендации по лечению женщин при выявлении ПВИ.

■ **Ключевые слова:**
папилломавирусная инфекция;
кондилома; вульва; влагалище;
шейка матки

Рак шейки матки (РШМ) является одной из ведущих причин смертности и занимает третье место в структуре онкологической заболеваемости репродуктивной системы женщин (Новикова Е.Г., 2000). По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) ежегодно диагностируется около 500 000 случаев РШМ.

Исследования последних лет доказали, что не менее 95% новообразований шейки матки (ШМ) содержат разновидности вируса папилломы человека (ВПЧ). В отличие от других микроорганизмов, вызывающих генитальные заболевания, папилломавирусы являются опухолеродными, приводящими к образованию как доброкачественных, так и злокачественных опухолей. К настоящему времени установлена ведущая роль вирусов папилломы человека в патогенезе рака шейки матки, в отношении которого первым среди злокачественных опухолей установлена вирусная этиология (Козаченко В.П. 2001).

Папилломавирусная инфекция (ПВИ) относится к инфекциям, передаваемым половым путем. Передача ВПЧ сексуальному партнеру при половом контакте составляет 60–70%, при этом у гомосексуалистов она встречается в 5–10 раз чаще, чем у гетеросексуалов. Инкубационный период между заражением и клиническим проявлением ПВИ составляет от 3 мес до нескольких лет (Приленская В.Н. 2004). Риск заражения ВПЧ выше при начале половой жизни, вскоре после менархе, а также при наличии большого количества половых партнеров. Максимальная частота ВПЧ-инфекции приходится на возрастную группу 15–30-летних сексуально активных женщин и она уменьшается с возрастом. Это связано с тем, что эпителий у молодых девушек более восприимчив к поражающему действию вируса. Не исключается генитально-оральный способ передачи ВПЧ, так как некоторые серотипы (6 и 11) обнаруживаются и в ротовой слизи. Имеются исследования о том, что ВПЧ передается во время родов, так как обнаружены ДНК ВПЧ у новорожденных в аспирате из носоглотки, а также в амниотической жидкости у ВПЧ-позитивных женщин.

Высок риск инфицирования медицинского персонала, выполняющего лазеродеструкцию вирусных очагов, при влехании образующегося при операции дыма. Существует вероятность бытовой передачи инфекции через инструменты и перчатки, связанной с обнаружением на них вирусной ДНК, хотя этот путь распространения пока не доказан.

Факторами риска развития ВПЧ-инфекции являются:

- раннее начало половой жизни (с 14 лет);
- большое количество сексуальных партнеров;

- наличие партнеров, имевших контакты с женщиной, болеющей раком шейки матки и аногенитальными кондиломами;
- раннее менархе;
- первая беременность в молодом возрасте (до 18 лет);
- более двух абортотв;
- инфекционные заболевания, передаваемые половым путем (хламидиоз, гонорея, сифилис, трихомониаз, микоплазмозы, вирус простого герпеса);
- эндометриоз;
- эндогенные факторы (авитаминоз, снижение иммунного статуса);
- велика роль курения в развитии ПВИ, что связано с уменьшением популяции клеток Лангерганса в нормальном эпителии.

Характерной особенностью ВПЧ является персистенция в базальном слое эпителия шейки матки, слизистых оболочек и кожи, не вызывающая в них пролиферативных изменений, хотя длительное носительство ПВГ может вести к дисплазии разной степени выраженности с развитием инвазивного рака шейки матки.

Папилломавирусная инфекция может быть клинически выраженной, протекать субклинически или быть латентной. При клинической и субклинической инфекции имеются резко или слабо выраженные изменения эпителиальных клеток. В мазках с поверхности эпителия обнаруживаются измененные клетки — койлоциты. При латентной инфекции измененных клеток не видно, однако иммунохимическими и молекулярно-биологическими методами выявляется наличие антигенов ВПЧ или их ДНК.

В настоящее время идентифицировано около 100 серотипов ВПЧ, из них 30 инфицируют половые органы (рис. 1) и область заднего прохода (рис. 2). Онкогенный потенциал папилломавирусов существенно варьируется. По способности вызывать диспластические изменения и рак папилломавирусы условно разделены на группы «высокого» и «низкого» типа риска возникнове-

ния опухолевой трансформации инфицированного эпителия. ВПЧ 6, 11, 40, 42, 53, 54, 57, 66, М7 и М8 характеризуются «низким» онкогенным потенциалом. ВПЧ типов 6 и 11 являются причиной остроконечных кондилом, дисплазии легкой и средней степеней тяжести. К ВПЧ «высокого» риска относятся ВПЧ 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 55, 56, 58, 59, 68, М4 и М9 типов. ВПЧ 16 типа чаще встречается в высокодифференцированных плоскоклеточных опухолях, в то время как ВПЧ 18 типа ассоциирован с плоскоклеточными опухолями низкой степени дифференцировки и аденокарциномами.

Диагностика ВПЧ длительное время проводилась на основе морфологических методов исследования. В настоящее время повреждения многослойного плоского эпителия (МПЭ) шейки матки, ассоциированные с ПВИ, характеризуются кольпоскопическими признаками с цитологическим подтверждением. Однако правильная интерпретация выявленных изменений эпителия шейки матки при кольпоскопии зачастую зависит от квалификации и опыта врача, производившего эту манипуляцию.

Для более точной диагностики мы рекомендуем начинать осмотр женщины, пришедшей на кольпоскопию, с вульвоскопии. При осмотре малых половых губ вульвы можно выявить мелкие разрастания в складках слизистой (рис. 3), что может быть аргументом для обследования на ВПЧ.

На рис. 3 при вульвоскопии в складке слизистой между вульвой и правой малой половой губой выявляется мелкая единичная кондилома. Характерным микроскопическим признаком кондиломатозного разрастания является повышенный сосудистый рисунок в виде «кроны дерева». Под пальцем визуализируется еще одна мелкая кондилома на гребне нижней трети правой малой половой губы.

Обширные экзофитные кондиломы в области входа во влагалище представлены на рис. 4, 5. В первом случае (рис. 4) макроскопически видны кондиломатозные разрастания в области зад-



Рис. 1. Множественные кондиломы промежности

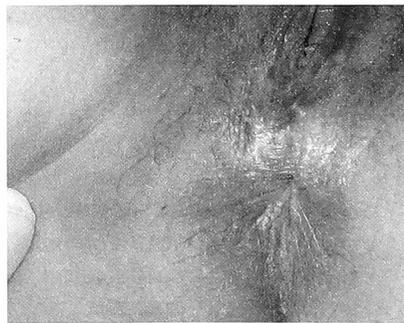


Рис. 2. Кондиломатозные разрастания перинальной области

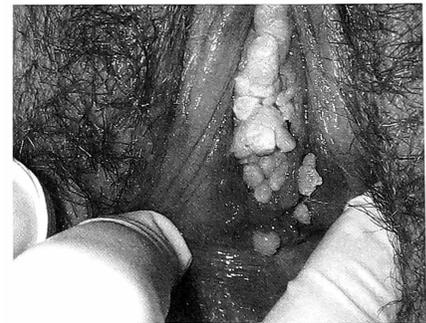


Рис. 3. Единичные кондиломы и папилломы вульвы

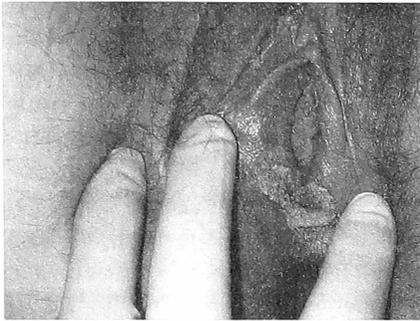


Рис. 4. Кондиломатозные разрастания в виде «цветной капусты» в области задней спайки



Рис. 5. Множественные кондиломы вульвы



Рис. 6. Множественные папилломы правой стенки слизистой влагалища

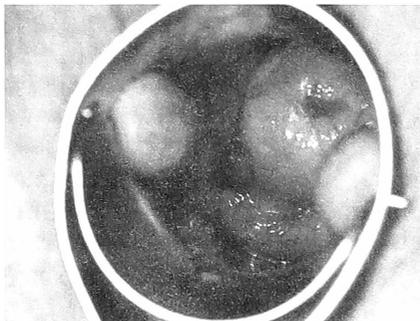


Рис. 7. Множественные папилломы левой стенки слизистой влагалища

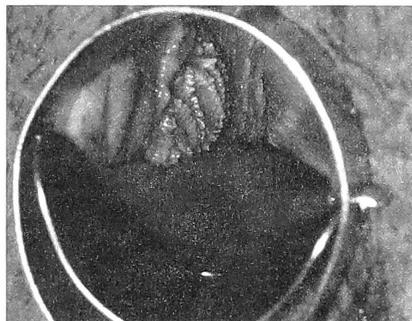


Рис. 8. Единичная папиллома слизистой влагалища

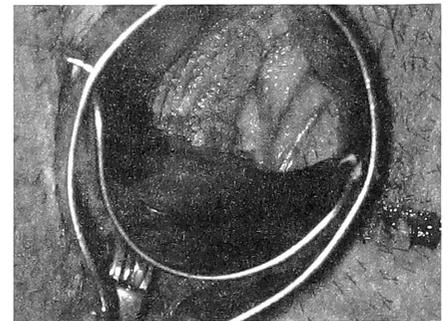


Рис. 9. Множественные кондиломы слизистой влагалища

ней спайки с переходом на слизистую малых половых губ, больше справа. Эти разрастания имеют вид выступающих бархатистых «белых полей». Во втором случае (рис. 5) — множественные кондиломы в виде «бородавочек», закрывающие вход во влагалище.

Однако часто у женщин до 30 лет при вульвоскопии обнаруживаются единичные или множественные папилломоподобные разрастания в области преддверия вульвы, задней спайки, уретры. Эти мелкие папилломатозные образования в области преддверия влагалища, характеризующиеся пролиферативными изменениями эпителия, принято обозначать «вестибулярным папилломатозом» (Роговская С.И., 2004). Эти вестибулярные разрастания не всегда имеют связь с ПВИ, что подтверждается исследованиями. В этих случаях лечения не требуется, а только наблюдение.

Наличие экзофитных кондилом и папилломоподобных разрастаний, обнаруженных при осмотре наружных половых органов и вульвоскопии, является показанием для тщательного осмотра слизистой влагалища и шейки матки с обследованием на ВПЧ.

При осмотре с помощью кольпоскопа слизистой влагалища на боковых стенках могут выявляться папилломообразные разрастания от единичных до множественных в виде шиповидных

выпячиваний (рис. 6, 7) или «сочных» образований слизистой (рис. 8) и экзофитных кондилом (рис. 9).

На слизистой шейки матки кондиломы и папилломообразные образования при кольпоскопии встречаются редко (рис. 10). На рисунке виден обширный белый, возвышающийся, плотный участок разрастания на передней губе шейки матки возле наружного зева. Чаще всего цитопатическое действие ПВИ характеризуется поражением слизистой по типу плоской кондиломы (рис. 11) и/или мелкоочечными (линейными) изменениями МПЭ (рис. 12). Последние, по-видимому, являются стадиями развития или регресса плоской кондиломы. В литературе это классифицируется как субклиническая форма ВПЧ-ассоциированных поражений (Кондриков Н.И и др., 2003). Ряд авторов предлагает выделить эти изменения в отдельную группу и обозначить их как «малые формы ПВИ» (Роговская С.И., Прилепская В.Н. 2004).

В настоящее время кольпоскопическими признаками поражения шейки матки ВПЧ, по нашему мнению, могут считаться: ацетобелый эпителий, белые выросты, мозаика и пунктуация, которые проявляются после обработки 3–5% раствором уксусной кислоты. После окраски раствором Люголя эти йоднегативные зоны будут с четкими границами и желтоватой поверхностью, не

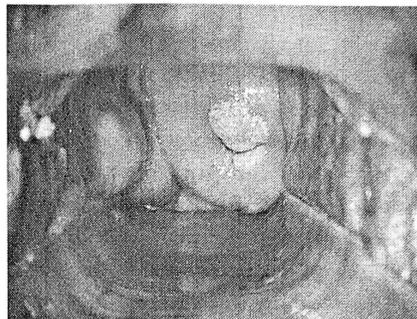


Рис. 10. Кондилома шейки матки

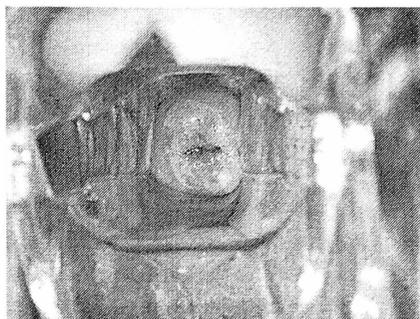


Рис. 11. Шейка матки после окраски 5% раствором уксусной кислоты — уксусно-белый эпителий (плоская кондилома)

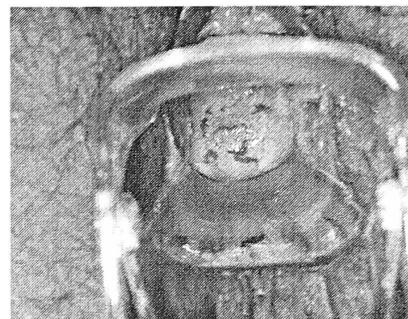


Рис. 12. Шейка матки после окраски 5% раствором уксусной кислоты — плоская кондилома (уксусно-белый эпителий)

выступающей над поверхностью МПЭ (плоская кондилома, рис. 13), возможно появление на влажной части ШМ как единичных, так и множественных йоднегативных участков, не связанных между собой, с теми же самыми признаками (малые формы ПВИ, рис. 14).

При наличии измененного или подозрительного на измененный эпителий шейки матки необходимо провести цитологическое исследование — мазок по Папаниколау (PAP-test). Этот метод является скрининговым для подтверждения цитопатического действия ПВИ на клетки многослойного плоского эпителия с обнаружением койлоцитов, явлений дискератоза и паракератоза, а также для выявления диспластических изменений различной степени тяжести и преинвазивной карциномы. Обычно при цитологическом исследовании койлоциты выявляются в виде клеток поверхностного и промежуточного слоя МПЭ, имеющими увеличенное гиперхромное ядро или несколько ядер с неровными краями, иногда содержащими вирусные включения. Цитоплазма вокруг ядер поврежденных клеток оптически пуста, лишь по периферии отмечается узкий эозинофильный ободок.

В зарубежной литературе для обозначения дисплазии используется термин CIN (цервикальная интраэпителиальная неоплазия) с выделени-

ем низкой (CIN I) и высокой (CIN II и CIN III) степени тяжести. Следует отметить, что к CIN I относятся комплексы МПЭ с морфологическими признаками койлоцитоза, что характерно для папилломавирусной инфекции.

При наличии кольпоскопических признаков ВПЧ или при диспластических изменениях различной степени тяжести следует проводить биопсию шейки матки для уточнения диагноза. Гистологически в данных участках слизистой шейки матки отмечаются признаки дискератоза, паракератоза, а также пролиферации базального и парабазального слоев. При выявлении диспластической трансформации в пласте клеток МПЭ определяются признаки гиперхроматоза ядер, полиморфизма ядер и клеток, атипичные митозы, нарушение гистеоархитектоники, вертикальной анизоморфности. Как правило, при ВПЧ в строме слизистой идентифицируются морфологические изменения характерные для хронического воспалительного процесса. Микроскопически наблюдается диффузно-очаговая лимфогиоцитарная инфильтрация с участками гиперваскуляризации в виде тонкостенных сосудов на фоне коллагенизации, а иногда и гиалинизации соединительной ткани.

На сегодняшний день для диагностики ВПЧ в основном используются молекулярно-

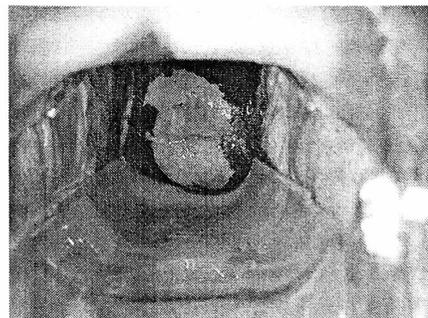


Рис. 13. Шейка матки после окраски раствором Люголя — плоская кондилома

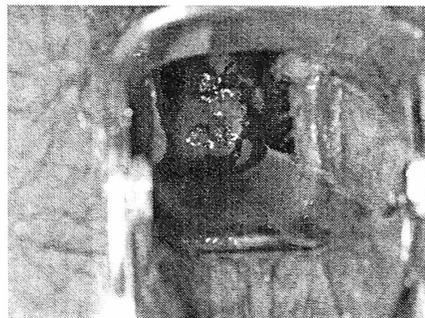


Рис. 14. Шейка матки после окраски раствором Люголя — плоская кондилома

биологические методы, основанные на обнаружении ДНК ВПЧ в исследуемом материале. Применение данных методов обусловлено, с одной стороны, их высокой чувствительностью и специфичностью, а с другой — возможностью определения типа ВПЧ, то есть проведения генотипирования. Последнее преимущество позволяет подразделить все типы ВПЧ на две основные группы ВПЧ с высоким и низким онкогенным потенциалом. Подобная градация крайне важна для определения степени риска развития рака шейки матки.

Принципиально все молекулярно-биологические методы, используемые для выявления и идентификации ДНК ВПЧ, можно подразделить на две основные категории.

Первая состоит из различных модификаций гибридизационных методов и включает в себя: Дот-блот гибридизацию, Саузерн-блот гибридизацию, гибридизация *in situ* на фильтре и в ткани и др. Для проведения подобных исследований, как правило, используется меченый специфический зонд ДНК, который строго специфично распознает уникальную последовательность ДНК ВПЧ. В ходе такой реакции происходит комплементарное связывание между зондом и ДНК ВПЧ, что позволяет получить сведения о наличии ДНК ВПЧ в исследуемом материале и определить тип ВПЧ. К преимуществам подобных методов можно отнести высокую специфичность и достоверность получаемых результатов. Однако данные методы имеют ряд существенных недостатков. В частности, они являются достаточно трудоемкими, длительными и дорогостоящими. В силу этих ограничений их не столь часто используют в качестве диагностических тестов при скрининговых исследованиях на ВПЧ.

Вторая группа методов основывается на накоплении (амплификации) специфических фрагментов ДНК ВПЧ, выделенных из исследуемого материала. Среди подобных подходов наибольшее распространение получил метод полимеразной цепной реакции (ПЦР). Метод основывается на специфическом размножении фрагментов ДНК, которое происходит при помощи специального фермента ДНК-полимеразы в присутствии избыточного количества специфических ДНК-затравок, получивших название праймеров. Подобный процесс размножения повторяется многократно, и в результате происходит геометрическое накопление специфических фрагментов ДНК. В последующем продукт ПЦР подвергается дальнейшему анализу, который включает в себя выполнение электрофореза в геле и/или проведение гибридизации. Сравнивая два метода

детекции продукта ПЦР, в приложении к диагностике ВПЧ, необходимо отметить, что электрофорез является наиболее широко используемым методом. Это обусловлено его относительной простотой, быстротой и относительно низкой стоимостью. К недостаткам подобного подхода относится возможность получения неспецифического результата и серьезные затруднения, возникающие при определении основных типов ВПЧ. По этой причине в зарубежных странах в последнее время все более широкое распространение стали получать методы, сочетающие в себе ПЦР с последующим проведением специфической гибридизации. Подобная методика практически лишена недостатков, так как дает возможность не только с максимальной специфичностью и чувствительностью выявить ВПЧ, но и провести идентификацию типа. Данная методика успешно апробирована и применяется в городской больнице № 31 в лаборатории молекулярной генетики.

При выявлении у женщин при вульвоскопии, кольпоскопии, в цитологическом и/или гистологическом ответе признаков ВПЧ, их необходимо обследовать методом ПЦР с проведением последующей специфической гибридизации, которую можно отнести к эталону лабораторной диагностики.

Поскольку полного излечения от ПВИ в настоящее время добиться практически невозможно, необходимо проводить комплексное лечение, включающее в себя местное воздействие на клинические формы (видимые кондиломы и папиллоподобные разрастания вульвы, влагалища и ШМ) и субклинические формы (выявляемые при вульвоскопии и кольпоскопии) на фоне иммунокорректирующей терапии с учетом иммунограммы женщины.

В последние годы в качестве основных иммунокорректоров используются интерфероны и их индукторы. Выявлено, что у женщин с ПВИ разных типов риска резко снижена интерфероновая реакция лейкоцитов в ответ на все индукторы. Интерфероны являются эндогенными цитокинами, обладающими иммуномодулирующим, противовирусным и антипролиферативным эффектами. Они усиливают цитотоксическую активность Т-лимфоцитов.

Активная иммунотерапия способствует подавлению активности ВПЧ, что снижает частоту рецидивов и способствует развитию регресса клинических и субклинических форм ПВИ.

Наиболее часто используют:

— Ликопид 10 мг — препарат представляет собой активный фрагмент бактериальных клеточных стенок, ответственный за иммуностиму-

лирующий эффект целых бактерий. Клетками-мишенями для действия ликопида являются моноциты и макрофаги, в которых усиливаются поглощение и переваривание микробов (микробоцидная функция), противовирусный эффект, экспрессия HLA-DR-антигенов, синтез интерлейкина-1, β -интерферона, фактора некроза опухолей, колонистимулирующих факторов и других цитокинов. Таким образом, ликопид стимулирует все виды противоинфекционной защиты организма (фагоцитоз, гуморальный и клеточный иммунитет). Кроме того, он стимулирует в печени систему цитохрома P-450, обладающего способностью разрушать токсины и ксенобиотики. Препарат назначают в дозе 10 мг в сутки за 30 минут до еды в течение 10 дней. Курс лечения повторяют через месяц.

— Иммунофан; регуляция иммунного ответа осуществляется цитокинами — сложным комплексом эндогенных иммунорегуляторных молекул. Лекарство вводят внутримышечно по 1,0 мл через 2 дня, 5 — 10 инъекций.

— Галавит 100 мг; регулирует синтез цитокинов макрофагами и лимфоцитами. Разводят в 2,0 мл воды для инъекций и вводят внутримышечно 1 раз в день через день; курс — 10 инъекций.

— Иммуномакс 100—200 ЕД, пептидогликан. Порошок развести в 1,0 мл воды для инъекций, вводить внутримышечно 1 раз в день. Курс — шесть инъекций 1—2—3—8—9—10 дни лечения.

— Циклоферон стимулирует продукцию α -, β -, γ -интерферонов иммунокомпетентными клетками. Способствует коррекции иммунного статуса. Курс из 10 внутримышечных инъекций. Первые 5 инъекций — через день, следующие 5 — через 2 дня. Курс повторяют через месяц.

— Гепон — низкомолекулярный иммуномодулятор синтетического происхождения. Сухое вещество 2,0 мг развести водой и принимать внутрь 1 раз в день в течение 5 дней.

В комплекс лечения необходимо включать препараты местного действия, которые оказывают противовирусное влияние в месте поражения.

— Вагинальные свечи «полиоксидоний» — высокомолекулярный иммуномодулятор, полученный направленным химическим синтезом. По одной свече в дозе 12 мг через день N 10;

— Эпиген — аэрозоль для местного воздействия. Глицирризиновая кислота способна подавлять вирусную инфекцию на разных стадиях ее развития. Препарат распыляют на пораженную поверхность до 6 раз в сутки. Длительность лечения от 5 до 10 дней.

— Масло «озонид» — раствор озонидов ненасыщенных карбоновых кислот (природного про-

исхождения) в масле, который является индуктором интерферона. На пораженные участки наносится от 2 до 6 раз в день.

— Виферон-3 (1 млн ЕД) — рекомбинантный интерферон А. Препарат нормализует антиоксидантный статус организма, что повышает эффективность действия как эндогенного, так и экзогенного интерферона. Назначают по 2 свечи в сутки в прямую кишку в течение 10 дней, затем по 2 свечи в сутки 3 дня в неделю через день 1—3 месяца.

— Гепон; порошок развести в 5,0 мл физ. раствора и орошать слизистую влагалища и вульвы 1 раз в 3 дня. На курс 3 процедуры.

В настоящее время ученые работают над созданием специфической вакцины против вируса папилломы, что является весьма перспективным в профилактике и лечении этого часто рецидивирующего заболевания.

Локальные методы лечения должны быть направлены на удаление экзопитных форм кондилом и папиллоподобных разрастаний вульвы, влагалища и шейки матки. Для этого используют химические коагулянты, хирургические методы, такие как электро-, крио-, лазеродеструкцию.

Среди химических средств наиболее эффективным для лечения считается препарат солколагин или солкодерм, который действует локально при нанесении на пораженный эпителий. Показаниями для использования препарата являются единичные папилломы и кондиломы вульвы и влагалища. Он не может быть использован при множественных папилломатозных и кондиломатозных разрастаниях и изменениях на эпителии шейки матки.

В основе диатермоэлектрокоагуляции (ДК) лежит использование высокочастотного тока, вызывающего термическое расплавление тканей. При этом выделяется тепло, при поглощении которого происходит испарение межтканевой жидкости и коагуляция тканей. Основным достоинством ДК является радикальное удаление патологически измененных тканей на любом участке наружных половых органов. Из осложнений встречаются: кровотечение в момент операции, выраженные рубцовые изменения в тканях.

Криодеструкция позволяет с помощью низких температур достичь терапевтического эффекта. К преимуществам данного метода относятся: безболезненность, бескровность, возможность использования метода на шейке матки у нерожавших женщин. Существенными недостатками являются частые рецидивы. Метод также малоэффективен при обширных изменениях на половых органах.

Наиболее шадящим методом является реконструктивно-пластические операции с примене-

нием лазера. В связи со своими специфическими свойствами лазерный луч отличается рядом преимуществ от традиционно используемых для лечения заболеваний шейки матки, влагалища и вульвы электро- и криовоздействия, химического и консервативного метода следующим:

1. Высокой точностью лазерного воздействия за счет использования кольпоскопа с различной разрешающей способностью.

2. Минимальной кровопотерей.

3. Небольшая глубина зоны некроза и испарение тканей в процессе лазерного воздействия способствует образованию на поверхности ткани тонкой посткоагуляционной пленки. Это позволяет избежать связанной с отторжением струпа опасности развития кровотечения в послеоперационном периоде.

4. За счет меньшей воспалительной реакции на границе зоны некроза происходит более быстрая эпителизация по сравнению с традиционными электро- и криохирургическими методами лечения.

5. За счет малой проникающей способности излучения и незначительным повреждением тканей не образуются грубые рубцы и стенозы, что является особенно ценным при лечении заболеваний шейки матки у женщин репродуктивного возраста, в том числе и нерожавших.

6. Частота рецидивов, по нашим данным, после лазеродеструкции на шейке матки и на слизистой влагалища отсутствует, на вульве и в

области промежности составляет 17%. Как правило, это связано с носительством ВПЧ низкого типа риска.

Литература

1. *Бибнева Т.Н., Прилепская В.Н.* Папилломавирусная инфекция и патология шейки матки (обзор литературы) // Гинекология. — 2001. — № 3.
2. *Прилепская В.Н., Кондриков Н.И., Бибнева Т.Н.* Значение вируса папилломы человека в развитии диспластических процессов шейки матки // Гинекология. — 2000. — № 3.
3. *Роговская С.И., Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А.* Кондиломы гениталий, обусловленные папилломавирусной инфекцией // Рус. мед. журнал — Т. 6, № 5. — 1998.
4. *Сахаров О.В., Нечушкин М.И.* Роль вирусов папиллом человека в патогенезе рака шейки матки. — 1999.
5. *Андропова Т.М., Пинегин Б.В.* Ликопид — новый отечественный высокоэффективный иммуномодулятор // Медицинская картотека. — № 4. — 1999.
6. *Башмакова М.А., Савичева А.М.* Папилломавирусная инфекция. — Н. Новгород: НГМА, 2002.

METHODS OF APPROACH TO DIAGNOSTICS AND CONSERVATIVE TREATMENT OF PAPILLOMAVIRAL INFECTION

Minkevich K.V., Yakovlev V.G., Kucheriavenko A.N.

■ **Summary:** Causes of development of HPV infection and its role in pathology of the woman's genital organs are analysed in the article. The up-to-date methods for diagnostics and treatment of this infection are given. Special attention is paid to the revealing of this pathology in the vulva, vaginal mucosa and uterine cervix. The text is illustrated with figures. Recommendations are given to treat patients when HPV infection is detected.



И.Е. Зазерская,
Л.В. Кузнецова

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

ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ОСТЕОПОРОЗА

■ В статье представлен литературный обзор современных представлений о роли и месте терапии эстрогенами и эстроген-гестагенными препаратами в профилактике потерь костной массы у женщин в постменопаузе. Промонстрирована сохраняющая свое значение высокая эффективность ЗГТ в профилактике остеопороза и его осложнений в области позвоночника и в меньшей степени — бедра. Освещены вопросы побочных эффектов ЗГТ с позиции рандомизированных исследований.

■ **Ключевые слова:** постменопауза; остеопороз; остеопения; ЗГТ; ЭТ; прогестагены; эстрогены; МПКТ; переломы

Целью настоящей работы явились поиск и оценка результатов исследований, посвященных влиянию эстроген-гестагенной заместительной гормональной терапии (ЗГТ) или терапии эстрогенами (ЭТ) на костную ткань у женщин в постменопаузе, имеющих нормальную или сниженную минеральную плотность костной ткани (МПКТ). Использована база данных PubMed, Medline с 01.01.2002 по 30.07.2004 гг. В обзор включены только те исследования, которые соответствуют критериям достоверности по программе *Revier Manager 4.2. лаборатории Кокрановского содружества (Cochran Controlled Register)*. Прежде всего мы опирались на данные первоисточников: рандомизированных контролируемых исследований (класс А), а также когортных исследований (класс В), нерандомизированных популяционных или случай-контроль (класс С). Во вторую очередь проанализированы данные мета-анализов, систематических обзоров и программных документов (класс D).

Для поиска использованы ключевые слова: постменопауза, остеопороз, остеопения, ЗГТ, ЭТ, прогестагены, эстрогены, МПКТ, переломы.

Всего найдено 870 ссылок, из них соответствовало критериям Cochrane 156. Выделено 26 рандомизированных исследований (класс А), из них в обзор включены 24.

Критерии включения рандомизированных исследований в обзор:

- оценка костного обмена в популяции постменопаузальных женщин;
- оценка МПКТ с помощью двухфотонной энергетической рентгеновской абсорбциометрии (DEXA) или компьютерной томографии (КТ), имеющей специальную программу для оценки МПКТ, либо на основании гистоморфометрии;
- возраст участниц 45–70 лет;
- исходная МПКТ участниц соответствующая норме, остеопении или остеопорозу по критериям ВОЗ;
- группы пациенток не менее 30 человек;
- длительность лечения не менее 12 месяцев;
- применение натуральных форм эстрогенов: конъюгированных эстрогенов (КЭ), эстрадиола валерата или 17-эстрадиола в стандартных и минимальных дозах;
- применение пероральной, трансдермальной и эндоназальной форм эстрогенов;
- использование прогестагенов всех типов;
- наличие группы контроля («пустышки», препараты кальция и/или витамина D, либо группы сравнения с применением препаратов других групп — бисфосфонатов, кальцитонина — для лечения остеопороза).

Критерии исключения рандомизированных исследований из обзора: исключены две статьи по причине недостаточной выборки пациенток и недоступности оригинала статьи.

Литературные данные по использованию эстрогенов в ранней менопаузе в целях профилактики быстрых потерь МПКТ представлены достаточно широко. Применение ЗГТ не только предотвращает потери костной массы у женщин в постменопаузе, но и увеличивает МПКТ у 95% женщин в постменопаузе [49]. На рис. 1 и 2 обобщены данные приведенных рандомизированных исследований. Ни один из авторов не указывает на снижение или остановку в динамике МПКТ на фоне ЗГТ. Во всех работах отмечен прирост костной массы в поясничном отделе позвоночника от 2 до 6% за 12 месяцев (рис. 1). В приведенных рецензированных рандомизированных исследованиях отчетливо заметен более слабый эффект ЗГТ на область бед-

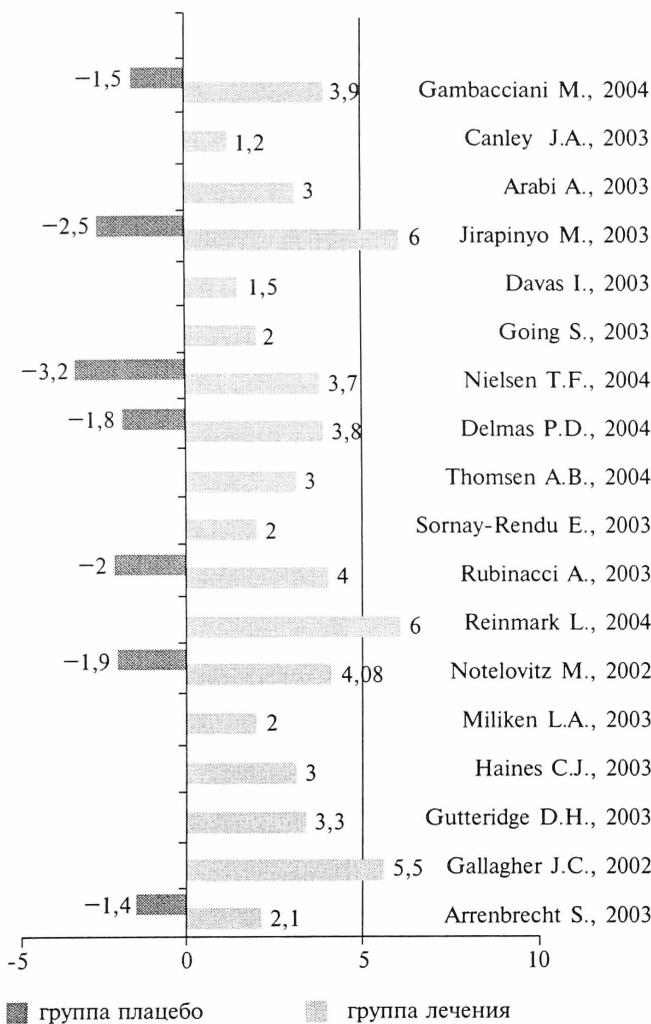


Рис. 1. Динамика МПКТ (% DEXA за 12 мес) в поясничном отделе позвоночника при применении ЗГТ по данным рандомизированных исследований

ра. На рис. 2 продемонстрировано стойкое увеличение МПКТ в области бедра при применении эстрогенов, но максимальные цифры не превышают 3% прибавки в год. Интересно, что эффект ЗГТ выше у женщин с более низкой исходной МПКТ (особенно в зоне бедра) и у тех, кто имеет дополнительный фактор риска развития остеопороза, например, длительно курит [8, 16, 49].

Хорошо известно, что ЗГТ эффективна в профилактике остеопороза, если имеет место ее раннее начало непосредственно в менопаузе. В связи с этим особенно интересны работы, указывающие на выраженное позитивное влияние ЗГТ на МПКТ у женщин старшего постменопаузального возраста. По данным M. Gambacciani (2003) и D.H. Gutteridge (2003), у женщин в поздней постменопаузе МПКТ в поясничном отделе за 12 месяцев увеличилась на 3–5%.

В ряде исследований в качестве группы сравнения для оценки эффективности ЗГТ включались пациентки, активно занимающиеся физическими упражнениями. Изолированно ис-



Рис. 2. Динамика МПКТ (% DEXA за 12 мес) в бедре при применении ЗГТ по данным рандомизированных исследований

пользуемая физическая нагрузка имеет лишь локальный эффект: снижает местную потерю МПКТ [38]. При добавлении к физическим упражнениям препаратов кальция можно добиться торможения потерь МПКТ в поясничном отделе позвоночника и увеличения минеральной плотности в бедре на 1% за 12 месяцев [23]. При сочетании физической активности с ЗГТ и сбалансированной по кальцию диетой прирост МПКТ составляет 3–4% в поясничном отделе и 2,5–3% в бедре за 12 месяцев лечения [60]. Необходимость присоединения препаратов кальция (от 800 до 1200 мг) и витамина D (от 400 до 800 МЕ) к проводимой гормонотерапии подчеркивается почти всеми авторами применительно для данной зоны скелета [23, 38, 60].

Именно на основании положительной динамики МПКТ на фоне ЗГТ в заключениях авторов прослеживаются похожие мысли: «ЗГТ надежно предотвращает потери минералов костной ткани и тормозит костную резорбцию у здоровых женщин в постменопаузе» [8]; «ЗГТ достаточно эффективно защищает женщин менопаузального возраста, имеющих остеопению, от дальнейших потерь МПКТ» [29]; «ЗГТ не только останавливает потери МПКТ, но и создает запас прочности кости» [34].

Данные, приведенные в мета-анализах, касаются более ранних исследований (с 1966 по 2001 гг.), которые также подтверждают однонаправленные действия ЗГТ на МПКТ, коррелирующие с длительностью терапии [40, 57, 63].

Однако основным критерием эффективности терапии или профилактики развития остеопороза является снижение риска переломов в рандомизированной группе. Работ, ставящих подобную задачу при использовании ЗГТ, очень мало. По-видимому, это потому, что дизайн исследований, направленных на профилактику постменопаузального остеопороза, подразумевает включение здоровых женщин в постменопаузе и имеет длительность 12–24 месяцев. А в трайлах, где скринируют пациенток в поздней постменопаузе, в том числе и с остеопенией, оценка риска переломов чаще не первоочередная задача. Из 26 проанализированных работ только 5 исследований длительностью больше 3 лет ставили задачу оценки риска переломов у женщин в постменопаузе и пока не подвели итоги по данному показателю [11, 21, 29, 37, 48]. Лишь анализ результатов одной из ветвей исследования WHI, использовавшей эстроген + прогестаген в течение 3 лет, демонстрирует снижение риска переломов бедра и позвоночника на 34% [11]. R.M. Randell и соавт. (2002) указывают на снижение на фоне ЗГТ относительного риска

переломов бедра с 0,69 до 0,49, предплечья — с 0,67 до 0,53, в целом по скелету — с 0,62 до 0,41. Также следует упомянуть крупные рандомизированные исследования предыдущих лет (*PEPI trial*, *Heart and Estrogen/progestin replacement Study (HERS)*), достоверно подтверждающие эффективность ЗГТ в профилактике переломов различных локализаций [1, 24]. В приведенном G. Wells (2003) мета-анализе на основании рецензий 57 рандомизированных исследований с 1966 по 1999 гг. показано, что применение ЗГТ в течение 5 лет снижает риск переломов позвоночника в среднем на 34% и переломов других локализаций — на 13%. В мета-анализе D.J. Torgerson (2001) имеется ссылка на работу, демонстрирующую эффект ЗГТ на МПКТ в течение 10 лет наблюдения. Авторы утверждают, что длительное применение ЗГТ у женщин после овариэктомии снижает риск переломов бедра на 75%. Однако многие исследования не подтверждают позитивный эффект ЗГТ на количество переломов. Большинство данных исследований краткосрочные и нерандомизированные. Значимым в этом плане будет публикация окончательных результатов таких крупных рандомизированных исследований, как *Women's Health Initiative (WHI)*, *Women's International Study of Long-Duration Estrogen after Menopause (WISDOM)* [6, 11, 12, 26].

Анализируя заключения авторов рецензированных нами рандомизированных исследований последних лет, следует подчеркнуть, что большинство рекомендаций сводится к применению ЗГТ в целях профилактики остеопороза. Нами не обнаружено рекомендаций к применению изолированной ЗГТ для лечения постменопаузального остеопороза. Работы, сравнивающие эффект эстрогенов с бисфосфонатами или кальцитонинами, утверждают, что ЗГТ эффективна в профилактике и недостаточна в лечении остеопороза [15, 19]. Исследователи указывают на необходимость присоединения к ЗГТ алендроната или кальцитриола совместно с витамином D и кальцием для лечения постменопаузального остеопороза.

Следует отметить, что мы не ставили задачу оценки влияния ЗГТ на костный метаболизм на основании биохимических маркеров. Однако почти все приведенные нами рандомизированные исследования демонстрируют однонаправленную динамику в концентрации маркеров костного обмена в группах лечения. Регистрируется достоверное снижение показателей, отражающих остеорезорбцию и умеренное повышение факторов, характеризующих остеосинтез [14, 16, 30, 41, 60, 61].

Особую ценность представляет рандомизированное исследование E.P. Paschalis и соавт. (2003), подтверждающее положительный эффект эстро-

генов на костный матрикс на основании гистоморфометрии. Авторами обнаружено увеличение процента минералов в структуре балок костной ткани и количества кросс-секций коллагена на фоне ЗГТ. Также результаты данного трайла демонстрируют достоверные признаки подавления резорбтивной активности: уменьшение количества остеокластических эрозивных поверхностей после 24 месяцев использования ЗГТ.

Известно, что протективный эффект эстрогенов на МПКТ заканчивается в момент прекращения терапии. Показатели, характеризующие костный баланс в период отмены терапии, соответствует таковым в ранней менопаузе [54]. В связи с этим позволим заметить, что большое значение имеет длительность гормональной терапии, поскольку самые тяжелые переломы в большинстве своем происходят после 65 лет [1, 3, 5, 62].

Считаем необходимым выделить исследование K.V. Menon и соавт. (2003), оценивающее эффективность трансдермальной формы ЗГТ в лечении остеопороза в постменопаузе у женщин с биллиарным циррозом. Показана достоверно меньшая потеря МПКТ в позвоночнике на фоне ЗГТ.

В последние годы увеличилось количество исследований, изучающих влияние как разных доз эстрогенов, так и сравнение форм их применения для профилактики постменопаузального остеопороза. Очевидно, это связано с двумя причинами: прогрессом в фармакологической промышленности и практическим интересом к низким, нестандартным дозам эстрогенов в связи с известными побочными действиями стандартных доз гормона. C.J. Haines (2003) и M. Notelovitz (2002) указывают на дозозависимый эффект эстрогенов на костный обмен, подчеркивая эффективность низких доз в профилактике остеопороза [20]. Применение 1 мг эстрадиола через рот [8] или 0,3 мг конъюгированных эстрогенов [22, 48] или 0,025 мг трансдермально [43] ежедневно является достаточным для торможения потерь МПКТ [51]. Однако в мета-анализе G.Wells (2003) имеется суждение, что для профилактики переломов на фоне остеопороза эффективны лишь стандартные дозы эстрогенов.

Достаточно широко известно, что форма применения эстрогенов принципиального значения для скелета не имеет [41, 61]. Однако P.D. Delmas (2004) на основании рандомизированного исследования подчеркивает, что пульс-терапия эндоназальной аппликацией эстрадиола эффективнее, чем трансдермальная для повышения МПКТ в постменопаузе.

Роль прогестагена в протективном эффекте эстрогенов на костный обмен обсуждается. По данным исследований, включенных в наш об-

зор, не выявлено большого значения типа прогестагена для динамики МПКТ [21, 56]. Хотя ряд исследований прошлых лет указывает на более выраженный положительный эффект производных С19-норстероидов как синергистов эстрогенов во влиянии на костную ткань [31, 57].

Применение препарата из группы селективных тканевых регуляторов эстрогенной активности (STEAR) у женщин в постменопаузе способствует стабильному повышению МПКТ. Новыми являются результаты рандомизированных исследований, оценивающих эффективность разных доз препарата (2,5 и 1,25 мг) для профилактики остеопороза в ранней постменопаузе [22]. Доказан дозозависимый эффект STEAR на МПКТ в постменопаузе и продемонстрирована эффективность дозы 1,25 мг для подавления остеорезорбции. В исследовании A. Agabi и соавт. (2003) подтверждается эффективность низких доз STEAR для увеличения МПКТ, которая значительно коррелирует с нарастанием индекса массы тела на фоне лечения.

Несмотря на то что основной целью данного систематического обзора явилась оценка влияния ЗГТ на костный обмен, мы не можем не коснуться вопроса побочных эффектов применения эстрогенов. Именно негативные эффекты эстрогенов ограничивают их длительное применение, столь необходимое для стойкого увеличения МПКТ и создания запаса прочности кости. Раннее крупное проспективное исследование HERS позволило сделать вывод, что ЗГТ не обладает защитным действием на сердечно-сосудистую систему для женщин, уже имеющих заболевания этой сферы. Исследование WEST показало увеличение числа инсультов на фоне ЗГТ [1]. WHI убедительно продемонстрировало эффективность ЗГТ в профилактике переломов, однако указало на увеличение частоты тромбозов, инсультов и рака молочной железы в группе лечения. Опубликовано много анализов результатов данного исследования, объясняющих причины негативных проявлений применения ЗГТ. Указывается поздний возраст участниц, исходно отягощенный анамнез по раку молочной железы, имеющиеся болезни сердечно-сосудистой системы на момент начала исследования. Также обсуждается вопрос неблагоприятного влияния медроксипрогестерона ацетата, нейтрализующего положительный эффект эстрогенов. Однако нельзя не принять во внимание, что применение ЗГТ больше 5 лет повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний на 22% (доверительный интервал (ДИ) 1,00–1,49). Данный негативный эффект не подтвержден при применении эстрогенов без гестагенного компонента (уровень опасности 0,91 при ДИ 0,72–1,15)

[64]. Риск тромбозов (глубоких вен и легочных) увеличивается на 21% при длительном использовании ЗГТ в постменопаузе [2, 32, 33]. Возможно увеличение встречаемости деменции на фоне ЗГТ [39]. В ряде исследований подтверждается вероятность клинических проявлений холецистита в первые 5 лет применения ЗГТ [9, 27, 39]. Длительное применение ЗГТ повышает риск развития рака молочной железы. По данным WHI, после 5,2 лет ЗГТ происходит увеличение риска инвазивного рака молочной железы на 26% (ДИ 1,00–1,59), что составляет в абсолютных цифрах 38 случаев в группе ЗГТ против 30 в группе плацебо, т. е. 8 случаев на 10 000 человек в год. Следует отметить, что различий в частоте локализованных форм рака не отмечено [10, 64]. Результаты WHI-исследования, так же как и более ранние работы, позволяют сделать вывод, что гестагенный компонент в ЗГТ повышает шансы развития рака молочной железы [10, 46, 52, 64]. Противоречивы данные о развитии рака яичника на фоне ЗГТ. Одни работы утверждают увеличение риска [36, 50, 55], другие — отрицают [13, 53]. Комбинированная ЗГТ, имеющая в своем составе гестаген не менее 10 дней аппликации приводит к уменьшению риска рака эндометрия [25]. Столь же благоприятная ситуация с выявлением колоректального рака на фоне ЗГТ [28].

В связи с указанными побочными эффектами ЗГТ многие медицинские ассоциации в 2002–2004 гг. отреагировали изданием рекомендаций, ограничивающих длительное применение ЗГТ и разрешающих лишь кратковременное ее использование для купирования климактерических симптомов. В 1990–1999 гг. большинство медицинских ассоциаций безоговорочно рекомендовало прием ЗГТ в «первой линии» препаратов для профилактики потерь МПКТ в трабекулярной и кортикальной ткани у женщин в менопаузе. В последние годы в рекомендациях ставится на первый план оценка соотношения «польза–риск» применения ЗГТ, при этом подчеркивается достоверная эффективность и значимость эстрогенов в профилактике остеопороза. Рекомендуется оценивать соотношение «польза–риск» даже при кратковременном применении ЗГТ для женщин, имеющих сердечно-сосудистые заболевания при вступлении в менопаузу. Также подчеркивается необходимость снижения применяемых доз эстрогенов или переход на препараты STEAR после 5 лет ЗГТ. Ряд ведущих медицинских ассоциаций не рекомендуют ЗГТ и ЭТ для профилактики сердечно-сосудистых и других хронических болезней [1, 2, 3, 5, 17, 18, 35, 44, 47, 62]. План обследования пациенток перед назначением ЗГТ и противопоказания к терапии сохраняются прежними.

Таким образом, проведенный систематический обзор литературы подтверждает данные о позитивном влиянии ЗГТ на МПКТ и качество органического матрикса кости у женщин в постменопаузе. ЗГТ высокоэффективна в профилактике постменопаузального остеопороза, для коррекции остеопении. В целях лечения остеопороза рекомендуется использовать сочетания эстроген-содержащих препаратов с лекарственными средствами других групп. Рекомендуется оценивать соотношение «польза–риск» применения ЗГТ в каждом конкретном случае.

Литература

1. Institute for Clinical Systems Improvement. Health Care Guideline: Diagnosis and Treatment of osteoporosis // www.icsi.org
2. *Abramson B.*, with the Canadian Task Force on Preventive Health care. Postmenopausal hormone replacement therapy for the primary prevention of cardiovascular and cerebrovascular disease. Systematic Review and Recommendations // CTEPHC Technical Report no 03-2. — London. — 2003. — The Task Force
3. American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) 2003 medical guidelines for clinical practice for the prevention and management of postmenopausal osteoporosis // *JAMA*. — 2003. — May 28.
4. American College of Obstetricians and Gynecologists. Questions and answers on hormone therapy [press release] // Washington: The College. — 2002. — Available: www.acog.org/from_home/publications/press_releases/nr08-30-02.cmf.
5. American Medical Association (AMA) guidelines postmenopausal osteoporosis. 2003 // www.Ama-assn.org/cmeselec/part3/index.html
6. *Anderson G.L., Limacher M., Assaf A.R. et al.* Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial // *JAMA*. — 2004. — Vol. 14. — P. 1704–1712.
7. *Arabi A., Garnero P., Porcher R. et al.* Changes in body composition during postmenopausal hormone therapy: a 2 year prospective study // *Hum. Reprod.* — 2003. — Vol. 18. — P. 1747–1752.
8. *Arrenbrecht S., Caubel P., Garnero P. et al.* The effect of continuous oestradiol with intermittent norgestimate on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women // *Maturitas*. — 2004. — Vol. 48. — P. 191–207.
9. Benefits and risks of combined (estrogen and progestin) hormone replacement therapy // In: *It's Your Health* // Ottawa: Health Canada. — 2004. — Available: www.hc-sc.gc.ca/english/iyh/medical/estrogen.html
10. *Beral V.* Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study // *Lancet*. — 2003. — Vol. 362. — P. 419–427.
11. *Cauley J.A., Robbins J., Chen Z. et al.* Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density. WHI randomized trial // *JAMA*. — 2003. — Vol. 290. — P. 1729–1738.
12. *Cheung AM., Feid D.S., Kapral M. et al.* Prevention of osteoporosis and osteoporosis fractures in postmenopausal women: recommendation statement from the Canadian Task Force on Preventive Health Care // *CMAJ*. — 2004. — Vol. 170. — P. 1503–1513.
13. *Chiaffarino F., Pelucchi C., Parazzini F. et al.* Reproductive and hormonal factors and ovarian cancer // *Ann. Oncol.* — 2001. — Vol. 12. — P. 337–341.

14. Cranney A., Wells G.A. Hormone replacement therapy for postmenopausal osteoporosis // *Clinics Geriatric Med.* — 2003. — Vol. 19. — N 2.
15. Davas I., Altintas A., Yoldemir T. et al. Effect of daily hormone therapy and alendronate use on bone mineral density in postmenopausal women // *Fertil. Steril.* — 2003. — Vol. 80. — P. 536–540.
16. Delmas P.D., Marianowski L., Perez A.C. et al. Prevention of postmenopausal bone loss by pulsed estrogen therapy: comparison with transdermal route // *Maturitas.* — 2004. — Vol. 48. — P. 85–96.
17. Estrogen and progestogen use in peri- and postmenopausal women: September 2003 position statement of The North American Menopause Society // *Menopause.* — 2003. — Vol. 10. — P. 6–12.
18. Food and Drug Administration (FDA) Руководство по профилактике и лечению остеопороза // FDA. — USA. — January 8 — 2003.
19. Gallagher C.J., Rapuri P.B., Haynatzki G., Detter J.R. Effect of discontinuation of estrogen, calcitriol, and the combination of both on bone density and bone markers // *J. of Clinical Endocrinol. Metabolism.* — 2002. — Vol. 87, N 11. — P. 4914–4923.
20. Gambacciani M. Low-dose hormone replacement therapy: effects on bone // *Climacteric.* — 2002. — Vol. 5. — P. 135–139.
21. Gambacciani M., Ciaponi M., Cappagli B. et al. Postmenopausal femur bone loss: effects of a low dose hormone replacement therapy // *Maturitas.* — 2003. — Vol. 45. — P. 175–183.
22. Gambacciani M., Ciaponi M., Cappagli B. et al. A longitudinal evaluation of the effect of two doses of tibolone on bone density and metabolism in early postmenopausal women // *Gynecol. Endocrinol.* — 2004. — Vol. 18. — P. 9–16.
23. Going S., Lohman T., Houkoooper L. et al. Effects of exercise on bone mineral density in calcium-replete postmenopausal women with and without hormone replacement therapy // *Osteoporosis Int.* — 2003. — Vol. 14. — P. 637–643.
24. Grady D., Brown J.S., Vittinghoff E. et al. HERS Research Group. Postmenopausal hormones and incontinence: the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study // *Obstet. Gynecol.* — 2001. — Vol. 97. — P. 116–120.
25. Grady D., Gebretsadik T., Kerlikowske K. et al. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis // *Obstet. Gynecol.* — 1995. — Vol. 85. — P. 304–313.
26. Grimes D.A. Perspectives on the Women's Health Initiative trial of hormone replacement therapy // *Obstet. Gynecol.* — 2002. — Vol. 100. — P. 1344–1353.
27. Grodstein F., Colditz G.A., Stampfer M.J. Postmenopausal hormone use and cholecystectomy in a large prospective study // *Obstet. Gynecol.* — 1994. — Vol. 83. — P. 5–11.
28. Grodstein F., Newcomb P.A., Stampfer M.J. Postmenopausal hormone therapy and the risk of colorectal cancer: a review and meta-analysis // *Am. J. Med.* — 1999. — Vol. 106. — P. 574–582.
29. Gutteridge D.H., Holzher M.L., Retallack R.W. et al. A randomized trial comparing hormone replacement therapy (HRT) and HRT plus calcitriol in the treatment of postmenopausal osteoporosis with vertebral fractures: benefit of the combination on total body and hip density // *Calcif. Tissue Int.* — 2003. — Vol. 73. — P. 33–43.
30. Haines C.J., Yin S.F., Chung T.K. et al. A prospective, randomized, placebo-controlled study of the dose effect of oral estradiol on bone mineral density in postmenopausal Chinese women // *Maturitas.* — 2003. — Vol. 45. — P. 169–173.
31. Hays J., Ockene J.K., Brunner R.L. et al. Effects of estrogen plus progestin on health-related quality of life // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — Vol. 348. — P. 1–16.
32. Herrington D.M., Reboussin D.M., Brosnihan K.B. et al. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — Vol. 343. — P. 522–529.
33. Hulley S., Grady D., Bush T. et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women // *JAMA.* — 1998. — Vol. 280. — P. 605–613.
34. Jirapinyo M., Theppisai U., Manonai J. et al. Effect of combined oral estrogen/progestogen preparation (Kliogest) on bone mineral density, plasma lipids and postmenopausal symptoms in HRT-naïve Thai women // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* — 2003. — Vol. 82. — P. 857–866.
35. Khan A. Advances in osteoporosis therapy. 2003 update of practical guidelines // *Can. Fam. Physician.* — 2003. — Vol. 49. — P. 441–447.
36. Lacey J.V. Jr., Mink P.J., Lubin J.H. et al. Menopausal hormone replacement therapy and risk of ovarian cancer // *JAMA.* — 2002. — Vol. 288. — P. 334–341.
37. Menon K.V., Angulo P., Boe G.M., Lindor K.D. Safety and efficacy of estrogen therapy in preventing bone loss in primary biliary cirrosis // *Am. J. Gastroenterol.* — 2003. — Vol. 98. — P. 889–892.
38. Milliken L.A., Going S.B., Houkoooper L.B. et al. Effects of exercise training on bone remodeling, insulin-like growth factors, and bone mineral density in postmenopausal women with and without hormone replacement therapy // *Calcif. Tissue Int.* — 2003. — Vol. 72. — P. 478–484.
39. Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study // *Lancet.* — 2003. — Vol. 362. — P. 419–427.
40. Nelson H.D. Postmenopausal hormone replacement therapy: scientific review // *JAMA.* — 2002. — Vol. 288. — P. 872–881.
41. Nielsen T.F., Ravn P., Bagger Y.Z. et al. Pulsed estrogen therapy in prevention of postmenopausal osteoporosis. A 2-year randomized, double blind, placebo-controlled study // *Osteoporosis Int.* — 2004. — Vol. 15. — P. 168–174.
42. North American Menopausal Society. Estrogen and progestogen use in peri- and postmenopausal women: September 2003 position statement from the North American Menopause Society // *Cleveland: The Society* — 2003. — Available: www.menopause.org/aboutmeno/HTpositionstatement.pdf
43. Notelovitz M., John V.A., Good W.R. Effectiveness of alora estradiol matrix transdermal delivery system in improving lumbar bone mineral density in healthy, postmenopausal women // *Menopause.* — 2002. — Vol. 9. — P. 343–353.
44. Osteoporosis. Guide to prevention, diagnosis and treatment. 2003 recommendations of the National Osteoporosis Foundation (NOF) // <http://is.partners.org/handbook/quarkfiles/osteoprint.asp>
45. Paschalis E.P., Boskey A.L., Kassem M., Eriksen E.F. Effect of hormone replacement therapy on bone quality in early postmenopausal women // *J. Bone Miner. Res.* — 2003. — Vol. 18. — P. 955–959.
46. Persson I., Weiderprass E., Bergkvist L. et al. Risks of breast and endometrial cancer after estrogen and estrogen-progestin replacement // *Cancer Causes Control.* — 1999. — Vol. 10. — P. 253–260.
47. Postmenopausal hormone replacement therapy for primary prevention of cardiovascular and cerebrovascular disease. Recommendation statement from the Canadian Task Force on Preventive Health Care // *CMAJ.* — 2004. — Vol. 170. — P. 1388–1389.
48. Randell K.M., Honkanen R.J., Kroger H., Saarikoski S. Does hormone-replacement therapy prevent fractures in early postmenopausal women // *J. Bone Mineral Research.* — 2002. — Vol. 17. — P. 528–533.
49. Rejnmark L., Vestergaard P., Toffeng C.L. et al. Response rates to oestrogen treatment in perimenopausal women: 5-year data from The Danish Osteoporosis Prevention Study (DOPS) // *Maturitas.* — 2004. — Vol. 48. — P. 307–320.
50. Riman T., Dickman P.W., Nilsson S. et al. Hormone replacement therapy and the risk of invasive epithelial ovarian cancer in Swedish women // *J. Natl. Cancer. Inst.* — 2002. — Vol. 94. — P. 497–504.
51. Rubinacci A., Peruzzi E., Modena A.B. et al. Effect of low-dose transdermal E2/NETA on the reduction

- of postmenopausal bone loss in women // *Menopause*. — 2003. — Vol. 10. — P. 241–249.
52. Schairer C., Lubin J., Troisi R. et al. Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk // *JAMA*. — 2000. — Vol. 283. — P. 485–491.
 53. Sit A.S., Modugno F., Weissfeld J.L. et al. Hormone replacement therapy formulations and risk of epithelial ovarian carcinoma // *Gynecol. Oncol.* — 2002. — Vol. 86. — P. 118–123.
 54. Sornay-Rendu E., Garnero P., Munoz F. et al. Effect of withdrawal of hormone replacement therapy on mass and bone turnover: the OFFLY study // *Bone*. — 2003. — Vol. 33. — P. 159–166.
 55. Tavani A., Ricci E., La Vecchia C. et al. Influence of menstrual and reproductive factors on ovarian cancer risk in women with and without family history of breast or ovarian cancer // *Int. J. Epidemiol.* — 2000. — Vol. 29. — P. 799–802.
 56. Thomsen A.B., Silvestri S., Haarbo J. et al. Associated response in bone and lipids during hormone replacement therapy // *Maturitas*. — 2004. — Vol. 47. — P. 39–45.
 57. Torgerson D.L., Bell-Suer S.E. Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures // *JAMA*. — 2001. — Vol. 285. — P. 2891–2897.
 58. US Food and Drug Administration (FDA). FDA approves new labeling and provides new advice to postmenopausal women who use or who are considering using estrogen and estrogen with progestin [FDA Fact Sheet] // Washington: FDA. — 2003. — Available: www.fda.gov/oc/factsheets/WHI.html
 59. US Preventive Services Task Force. Postmenopausal hormone replacement therapy for the primary prevention of chronic conditions: recommendations and rationale // *Ann. Intern. Med.* — 2002. — Vol. 137. — P. 834–839.
 60. Uusi-Rasi K., Beck T.J., Sievanen H. et al. Associations of hormone replacement therapy with bone structure and physical performance among postmenopausal women // *Bone*. — 2003. — Vol. 32. — P. 704–710.
 61. Valimaki M.J., Laitinen K.A., Tahtela R.K. et al. The effects of transdermal estrogen therapy on bone mass and turnover in early postmenopausal smokers: a prospective, controlled study // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2003. — Vol. 189. — P. 1213–1220.
 62. Wathen C.N., Feig D.S., Feighther J.W. et al. Hormone replacement therapy for the primary prevention of chronic diseases: recommendation statement from the Canadian Task Force on Preventive Health Care // *CMAJ*. — 2004. — Vol. 170. — P. 1503–1513.
 63. Wells G., Tugwell P., Shea B. et al. V. Meta-analysis of the efficacy of hormone replacement therapy in treating and preventing osteoporosis in postmenopausal women // *Endocrine Rew.* — 2002. — Vol. 23. — P. 529–539.
 64. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial // *J. Am. Med. Assoc.* — 2002. — Vol. 288. — P. 321–333.

HORMONE REPLACEMENT THERAPY IN PROPHYLACTICS AND TREATMENT OF POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS

Zazerskaya I.E., Kuznetcova L.V.

■ **Summary:** The article reviews the recent data (from 01.01.2002-30.07.2004) concerning the role of HRT in prevention of postmenopausal bone loss and fractures. All the articles, that are included from Medline and Pub Med have been checked up in Cochran Controlled Register. The role of HRT remains great in treatment osteopenia. The effectiveness of HRT and depends on the length of duration, doses of estrogens, age of the patient.

■ **Key words:** postmenopause; osteoporosis; osteopenia; HRT; estrogens; progestagens; BMD; fractures

**Е.Ф. Кондрина,
Г.Н. Пономаренко**

Государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург;
Российская Военно-медицинская академия, кафедра акушерства и гинекологии им. Красовского, Санкт-Петербург

ЛАЗЕРОТЕРАПИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРИДАТКОВ МАТКИ

■ В данной статье представлен обзор научных публикаций отечественных и зарубежных авторов за последние 10 лет, посвященных проблеме применения низкоинтенсивной лазеротерапии в лечении хронических воспалительных заболеваний придатков матки; проведен анализ показаний и противопоказаний, преимуществ и недостатков использования лазерного излучения с различными характеристиками в терапии хронического сальпингоофорита; освещены наиболее значимые аспекты влияния лазерной терапии на главные патогенетические механизмы развития воспалительного процесса придатков матки.

■ **Ключевые слова:** лазеротерапия; красное и инфракрасное лазерное излучение; хронический сальпингоофорит; воспаление; придатки матки

Хронические воспалительные заболевания придатков матки (ХВЗПМ) по-прежнему составляют от 40 до 82% в структуре воспалительных процессов женских половых органов [11, 20, 42]. Их высокая частота в значительной степени обусловлена несвоевременным и неадекватным лечением острых воспалительных процессов [5, 32, 38].

Ведущая роль в лечении ХВЗПМ принадлежит этиотропной медикаментозной, в первую очередь, антибактериальной терапии. Однако использование исключительно лекарственных средств позволяет получить положительный эффект только у 46–52% больных [12, 28]. Немедикаментозные методы лечения в ряде случаев дают возможность повысить эффективность терапии и уменьшить медикаментозную нагрузку на организм за счет стимуляции собственных защитных сил организма [12, 37, 44]. К числу наиболее перспективных немедикаментозных методов относится лазеротерапия (ЛТ) — лечебное применение лазерного излучения.

Лазерное излучение (ЛИ) — это электромагнитное излучение оптического диапазона, обладающее монохроматичностью, когерентностью, поляризацией, высокой направленностью [33, 37]. Его источником являются оптические квантовые генераторы — лазеры. При воздействии на ткани ЛИ избирательно взаимодействует с биомолекулами-фотоакцепторами, максимум спектра резонансного поглощения которых совпадает с длиной волны светового потока [10].

Красное лазерное излучение ($\lambda = 0,632$ мкм) избирательно поглощается молекулами ДНК, цитохромоксидазы, цитохрома С, супероксиддисмутазы и каталазы, что вызывает активацию клеточного дыхания, антиоксидантной системы перекисного окисления липидов (ПОЛ), приводит к существенному уменьшению уровня токсических метаболитов кислорода и свободных радикалов в воспалительном очаге. При стимуляции фотобиологических реакций наблюдается расширение сосудов микроциркуляторного русла, которое улучшает локальный кровоток, способствует разрешению экссудативно-инфильтративных процессов, ускоряет пролиферацию в очаге воспаления [37].

Инфракрасное лазерное излучение ($\lambda = 0,890$ нм) поглощается преимущественно молекулами нуклеиновых кислот и кислорода. Проникая вглубь тканей, инфракрасное ЛИ стимулирует железы внутренней секреции, гемопоэз, усиливает действие иммунокомпетентных органов и систем, приводит к активации клеточного и гуморального иммунитета. При этом повышаются метаболизм и репаративные свойства тканей, в том числе стимулируется дифференцировка фибробластов. Активированные гуморальные факторы регуляции локального кровотока повышают фагоцитарную активность нейтрофилов. Этому способствует восстановление активности симпатoadреналовой системы и глюкокортикоидной функции надпочечников [10, 37].

ЛИ вызывает конформационные изменения белков потенциалзависимых натриевых ионных каналов нейролеммы кожных афферентов, угнетая тактильную чувствительность в облучаемой зоне. Уменьшение импульсной активности нервных окончаний С-афферентов приводит к подавлению болевой чувствительности (за счет периферического афферентного блока), а также возбудимости проводящих нервных волокон. При этом изменяется характер импульсации в подкорковые структуры и кору головного мозга. Наряду с местными реакциями, формируются генерализованные реакции внутренних органов и ЦНС как по механизму аксон-рефлекса, так и путем сегментарно-метамерных связей. Эти изменения приводят к активизации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной систем, участвующих в формировании адаптационных реакций организма [10, 37].

Таким образом, ЛТ обладает репаративно-регенеративным, сосудорасширяющим, гипоалгезивным и катаболическим лечебными эффектами, которые широко используются в гинекологии для лечения ХВЗПМ [25, 26, 33, 37].

Результаты научных исследований, проведенных за последние 10 лет, показали, что эффективность ЛТ зависит от параметров ЛИ: длины волны, частоты, дозы излучения, методики воздействия на органы и ткани [10, 14, 33, 35].

При лечении ХВЗПМ используются в основном красный и инфракрасный спектры низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ). Инфракрасное ЛИ во многих случаях имеет преимущества, связанные как с глубиной проникновения (до 5–7 см), так и с преобладающим влиянием на микроциркуляцию, иммунную систему и выраженным гипоалгезивным эффектом. Именно эти свойства обуславливают его использование для локальных воздействий на область проекции придатков матки [14, 25, 36]. Красное ЛИ (глубина воздействия 2–2,5 см) применяют для более поверхностных облучений областей крупных сосудов, наружного зева шейки матки, слизистой влагалища [33, 35, 40]. В последние годы нередко используются комбинации различных видов НИЛИ, потенцирующих лечебные эффекты друг друга [41]. Сочетание обоих видов светового потока стало возможным после появления полупроводниковых лазерных аппаратов с матричными светодиодными излучателями. Они дают возможность облучать большие поверхности, сократить общее время воздействия, объединить особенности лечебного действия обоих спектров излучения [13, 14, 33].

Устойчивой тенденцией применения ЛТ в лечении ХВЗПМ является использование импульсного, реже — частотно-модулированного квазимонохроматического некогерентного излучения, формируемого аппаратами со светодиодной матрицей [4, 7, 21, 23, 25]. Импульсный режим позволяет увеличить глубину воздействия НИЛИ и достичь большего биологического эффекта при меньших энергетических затратах. При этом основными параметрами ЛТ являются частота импульсов (модуляций) и продолжительность процедур [33]. Большинство клиницистов при лечении ХВЗПМ в острую фазу воспалительного процесса рекомендуют использовать частоты от 150 до 1500 Гц, в хроническую — 80 Гц. Низкие ритмы селективно воздействуют на структуры биотканей с размерами порядка 200 мкм, которые соответствуют системам микроциркуляции. Поэтому именно они используются для ЛТ хронических сальпингоофоритов, в патогенезе которых сосудистый компонент играет ведущую роль [14, 22, 35].

Одной из проблем применения ЛТ в лечении ХВЗПМ является подбор доз излучения, который большинство клиницистов производят эмпирически. Ф.М. Мамедов (1999) и А.К. Исаев (1999) предложили индивидуальное определение интенсивности ЛИ с помощью биофотометрии. Метод основан на изменении биологических характеристик тканей пациенток и коэффициента отражения излучения в процессе лечения воспалительного процесса. В.А. Буйлин (1997) полагает, что эффективность лечения ХВЗПМ может быть повышена за счет применения биорезонансной ЛТ — автоматического подбора мощности путем амплитудной модуляции ЛИ, совпадающей с основными биологическими ритмами организма — частотой дыхания и сердечных сокращений. Введение в комплекс лечебных мероприятий данного вида ЛТ позволило добиться положительной динамики клинических показателей у 100% больных с ХВЗПМ, по сравнению с 70% в группе, где применялось импульсное инфракрасное ЛИ с обычными характеристиками [13]. Кроме того, современная лазерная аппаратура позволяет получить сверхнизкоинтенсивное ЛИ с импульсами сверхмалой продолжительности (100 нс) [13, 33]. Однако мы не обнаружили данных по использованию НИЛИ с подобными характеристиками на органы малого таза.

Эффективность ЛТ существенно зависит от способов облучения органов и тканей. В настоящее время в лечении ХВЗПМ используются следующие методики ЛТ: воздействия полями на области проекции придатков матки через пе-

реднюю брюшную стенку и на рефлексогенные зоны, внутривлагалищное облучение с помощью световодных насадок, лазеропунктура биологически активных точек, лазерное облучение крови [14, 22, 25, 33]. Для повышения эффективности терапии исследователи стремятся применять сочетания традиционных методик лазерного облучения между собой и их комбинации с другими лечебными физическими факторами (магнитным полем, электрическим током, ультразвуком, потенцирующими действие ЛИ [4, 9, 33].

Введение в комплекс локальных воздействий на органы малого таза лазерного облучения крови (ЛОК) позволяет не только уменьшить продолжительность и интенсивность процедур, но и инициировать дополнительные лечебные эффекты. При транскутанном надсосудистом ЛОК лазерное излучение приводит к изменению физико-химических свойств эритроцитов, увеличению кислородной емкости крови и напряжения O_2 в тканях, активизации дифференцировки форменных элементов, снижению скорости агрегации тромбоцитов [10, 37]. Чаще всего для этих целей используется красное излучение, что связано с его небольшой глубиной проникновения и воздействием непосредственно на форменные элементы крови [3, 15]. Высокую эффективность ЛОК в составе комплексной терапии ХВЗПМ обуславливают гипокоагулирующий, микроциркуляторный, трофический, иммуностимулирующий эффекты [3, 15, 31].

Широкое распространение в лечении больных хроническим сальпингоофоритом получило сочетание постоянного магнитного поля (ПМП) и инфракрасного ЛИ — магнитолазерная терапия. При одновременном применении этих факторов разрушаются слабые электролитические связи между ионами и молекулами воды. Кроме того, ПМП препятствует рекомбинации ионов, придавая им ориентацию вдоль светового потока, что обеспечивает максимальное поглощение ЛИ, увеличивая эффективность ЛТ в 1,5 раза [22, 33].

Все исследователи едины во мнении, что процедуры ЛТ должны проводиться ежедневно курсом 12–15 процедур. Повторение терапии возможно через один месяц [14, 25, 26, 30].

Анализ литературных источников за последние десять лет показал, что большинство научных работ посвящено изучению влияния НИЛИ на ХВЗПМ в период обострения, при котором преобладают инфекционно-токсические проявления [3, 4, 7, 9, 16].

Выраженное противовоспалительное действие ЛИ многие исследователи связывают с его воздействием на иммунитет. ХВЗПМ характе-

ризуются снижением иммунитета, разрушением положительных корреляционных связей между иммунокомпетентными клетками, появлением функционально неполноценных клеток-эффекторов воспаления (полиморфно-ядерных лейкоцитов, лимфоцитов, макрофагов), лишенных фагоцитарной активности, а также с включением в процесс иммунокомплексных и аутоиммунных механизмов [28, 42, 43]. Наряду с количественным увеличением исходно сниженного уровня эффекторных клеток, ЛИ восстанавливает баланс Т-лимфоцитов в основном за счет Т-хелперного звена, что играет важную роль в регуляции клеточных пролиферативных процессов [19, 46, 49]. Наряду с этим активируется миграция и фагоцитарная активность нейтрофильных лейкоцитов, лимфоцитов и моноцитов-макрофагов [16, 21, 49]. Повышается синтез моноцитами интерлейкина-1, интерлейкина-2, модулирующих функцию фагоцитов, уменьшается скорость синтеза воспалительных цитокинов в 1,7 раза [21, 46]. Уровень ЦИК снижается на 40–50% [17, 41]. Влияние на гуморальный иммунитет ЛТ заключается в нормализующем влиянии на иммуноглобулины всех классов, повышение содержания сывороточного лизоцима в 5,8–7,3 раза и интерферона в 1,6 раза [21]. ЛТ оказывает стимулирующее действие на местный иммунитет влагалища: нормализует уровень IgM, секреторного IgA (sIgA), значение коэффициента sIgA/IgA [21]. Таким образом, ЛТ оказывает не просто иммуностимулирующее, но иммунокорректирующее действие на организм [27].

Важную роль в обеспечении противовоспалительного и противоотечного действия ЛИ играют стабилизация клеточных мембран, изменение уровня медиаторов воспаления, в частности простагландинов, и угнетение активности калликреин-кининовой системы, приводящее к нормализации содержания белков острой фазы воспаления. Дегидратация в воспалительном очаге достигается благодаря снижению активности протеолитических ферментов, усилению гемо- и лимфоперфузии, нормализации осмотического давления в сосудистом русле [3, 15, 37]. Реактивация ферментов супероксиддисмутазы и каталазы ведет к снижению уровня ПОЛ, повышению активности антиоксидантных систем и процессов окислительного фосфорилирования [33]. В исследованиях А.К. Исаева (1999) установлено, что на фоне лазерного облучения у больных ХВЗПМ содержание малонового альдегида и дисновых конъюгант снизилось на 50%, активность каталазы увеличилась в 2,4 раза, а пероксидазы — на 77%, что указывает на выра-

женное влияние ЛИ на процессы ПОЛ и антиоксидантной активности сыворотки крови.

Кроме того, установлено выраженное бактериостатическое действие ЛИ на грамотрицательную флору влагалища и цервикального канала, сопровождающееся восстановлением нормальной микрофлоры [4, 45].

Микроциркуляторные нарушения различной выраженности являются неотъемлемым компонентом любого воспалительного процесса [11, 26, 28]. У всех больных с ХВЗПМ отмечается нарушение регионарной гемодинамики и микроциркуляции, проявляющееся снижением уровня кровотока, сосудистой дистонией и венозным застоем, в основе которых лежит редукция капиллярного кровотока с развитием склеротических и дегенеративных процессов в сосудистом русле [11, 28, 42]. Возникающие при этом гипоксия тканей, ацидоз и нарушение тканевого дыхания провоцируют избыточное образование кининов, гистамина и простагландинов. Воздействие биологически активных веществ на ноцицепторы является главной причиной болевого синдрома [14].

ЛИ обладает многофакторным действием на сосудистое русло: увеличивает скорость кровотока и количество активно функционирующих капилляров (на 30–50%), стимулирует неоангиогенез, снижает агрегационные свойства клеток крови [26]. Сосудистые изменения под воздействием НИЛИ происходят за счет повышения стимуляции синтеза оксида азота NO в эндотелиоцитах и усиления пролиферативной активности эндотелия [33]. Л.С. Алисултанова и Л.П. Маркина (1995) выявили усиление кровенаполнения органов малого таза, скорости кровотока, венозного оттока, сочетавшееся со снижением периферического сопротивления сосудистого русла после проведения ЛТ у больных с ХВЗПМ, что коррелировало с уменьшением болевого синдрома и положительной динамикой клинической картины. Имются данные о снижении индекса резистентности и систолодиастолического отношения сосудов матки и яичников, полученные с помощью цветного доплеровского картирования [21, 45]. Исследования Л.А. Агарковой (2000) выявили достоверное увеличение напряжения O_2 в периферической крови под влиянием ЛТ у больных ХВЗПМ, что также коррелировало с нормализацией микроциркуляции и иммунного статуса. Кроме того, А.Ш. Дабузов (2003) показал стимулирующее влияние ЛИ на лимфообращение органов малого таза.

В патогенезе ХВЗПМ имеют значение нарушения гемостаза, проявляющиеся в развитии гиперкоагуляции на фоне снижения антикоагу-

ляционного потенциала и угнетения фибринолиза, протекающие по типу хронической формы ДВС-синдрома [34]. Под воздействием НИЛИ происходит улучшение реологических свойств крови, проявляющееся в снижении скорости агрегации тромбоцитов и концентрации фибриногена, сочетающееся с нарастанием уровня свободного гепарина и фибринолитической активности сыворотки крови, замедлением тромбообразования [30, 33]. Коррекция нарушений системы гемостаза достигается путем воздействия ЛИ на плазмолемму форменных элементов крови, приводящего к изменению их физико-химических свойств (поверхностного заряда, вязкости, подвижности) и основных функций [37].

При лечении обострения ХВЗПМ с превалированием в клинической картине стойкого болевого синдрома вследствие вовлечения в воспалительный процесс вегетативных ганглиев и нервных сплетений при отсутствии экссудативных проявлений, ЛТ проводится по схеме основного заболевания с дополнительной обработкой рефлексогенных и гипералгезивных зон [13]. В.А. Буйлин (1997) рекомендует использовать НИЛИ в комплексе с мануальной терапией и гинекологическим массажем. Добавление лазеропунктуры значительно усиливает эффект ЛТ, позволяя добиться исчезновения боли у 97% больных. В.Н. Баранов (2000) успешно использует лазеропунктуру красным и инфракрасным лазером не только в комплексе со сканирующим влагалищным облучением, но и как монотерапию в лечении болевого синдрома. У 96% больных положительный эффект, обусловленный гипоалгезивным, сосудистым, трофическим действием ЛТ, сохранялся в течение двух лет.

Не менее чем у 40–90% больных с ХВЗПМ наблюдается нормогонадотропная первично-овариальная недостаточность яичников, протекающая по типу ановуляции или недостаточности лютеиновой фазы (НЛФ) менструального цикла [6]. Ановуляция у таких больных сопряжена с нарушением фолликулогенеза, снижением величины предовуляторного подъема эстрадиола и отсутствием овуляторного пика ЛГ. Многие исследователи отмечают стимулирующее действие ЛИ на гормональную функцию яичников, особенно при НЛФ, что связывают с улучшением микроциркуляции и регионарной гемодинамики, противовоспалительным и антиоксидантным действием НИЛИ [7, 26, 35, 36]. Л.П. Пешев (1993) показал, что под действием ЛТ происходит повышение уровня эстрадиола и восстановление двухфазного цикла у 47% пациенток с ановуляцией. По данным Л.С. Алисултановой (1995) восстановление эстроген/прогестероновых

соотношений, повышение эстрогеновых влияний в преовуляторный период и содержания прогестерона в лютеиновую фазу цикла коррелирует со снижением воспалительных явлений в придатках матки. У 65% пациенток эти изменения сопровождались восстановлением менструальной функции.

Для регуляции функции яичников предложены следующие варианты применения НИЛИ: в качестве самостоятельного метода (облучение наружного маточного зева в течение 2–3-х менструальных циклов); в комплексе лечебных мероприятий (облучение наружного маточного зева и боковых влагалищных сводов); как вспомогательное средство, в сочетании с индукторами овуляции [30, 35, 36]. Процедуры начинают с 5–7-го дня менструального цикла [30, 35]. В последние годы для коррекции гормональных нарушений в хроническую стадию воспаления ЛТ используется преимущественно в виде лазеропунктуры или в комбинации с другими немедикаментозными методами лечения: иглорефлексотерапией, гинекологическим массажем, бальнеотерапией, фитотерапией [14, 33, 35]. А.С. Алель (1999) при сочетанном применении лазеропунктуры и иглорефлексотерапии добился нормализации менструального цикла у 48% больных с ановуляцией и у 70% больных с гиполутеинизмом. В работе В.П. Шакуновой (2003) показано, что после использования внутриматочной красной ЛТ у больных с ХВЗПМ полноценная вторая фаза менструального цикла отмечена у 45% пациенток с ановуляцией и у 77% — с НЛФ.

Таким образом, представленные научные данные за последние десять лет свидетельствуют о влиянии ЛТ на наиболее значимые патогенетические механизмы развития ХВЗПМ. Однако несмотря на многочисленные публикации, многие аспекты лечебного применения ЛИ на органы малого таза: подбор параметров и доз излучения, влияние новых видов НИЛИ и методик воздействия, эффективность ЛТ в сравнении с другими преформированными физическими факторами, остаются недостаточно исследованными и требуют дальнейшего изучения.

Литература

1. Абдалла С. Профилактика и лечение вторичного перитонеального бесплодия с помощью инфракрасной низкоинтенсивной ультразвуковой лазеротерапии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2001. — 23 с.
2. Адель А.С. Применение акупрессуры и лазеропунктуры у женщин с гипофункцией яичников и бесплодием: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1999. — 22 с.
3. Агаркова Л.А. Сравнительная оценка лечения воспалительных процессов придатков матки с применением различных факторов физического воздействия: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Гомск, 2000. — 16 с.
4. Агнаева Н.З. Комплексное лечение острых воспалительных заболеваний придатков матки с применением озона и МИП-терапии: Автореф. ... канд. мед. наук. — М., 2001. — 23 с.
5. Айламазян Э.К. О специфической диагностике и консервативной терапии острых воспалительных заболеваний придатков матки // Акуш. и гинек. — 1991. — № 4. — С. 62–66.
6. Айламазян Э.К., Потин В.В., Свечникова Ф.А. и др. Патогенез нормогонадотропной ановуляции // Вестн. Россиск. Ассоц. акуш.-гинек. — 1995. — № 1. — С. 55–64.
7. Алисултанова Л.С., Маркина Л.П. Физические факторы в восстановительном лечении больных перенесших операции на маточных трубах // Вопр. курортол. — 1995. — № 1 — С. 17–19.
8. Баранов В.Н. Низкоэнергетические лазеры в рефлексотерапии хронических сальпингоофоритов. — Челябинск: Иероглиф, 2000. — 112 с.
9. Беликова Е.В. Эффективность применения гелий-неонового лазерного излучения и магнитотерапии в комплексном лечении воспалительных заболеваний придатков матки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Волгоград, 1999. — 23 с.
10. Богалюбов В.М., Пономаренко Г.Н. Общая физиотерапия. — М.: Медицина, 1999. — 432 с.
11. Бодяжина В.И. Хронические неспецифические воспалительные заболевания женских половых органов. — М., Медицина, 1978 — 318 с.
12. Бодяжина В.И., Стругацкий В.М. О немедикаментозной терапии в гинекологии // Акуш. и гинек. — 1984. — № 4. — С. 3–8.
13. Буйлин В.А. Низкоинтенсивная лазерная терапия с применением матричных импульсных лазеров. — М ТОО Фирма Техника, 1996. — 116 с.
14. Буйлин В.М. Низкоинтенсивная лазерная терапия в гинекологии. — М.: ТОО Фирма Техника, 1997. — 59 с.
15. Васильченко Н.П., Александрова З.М., Антохин В.М. и др. Эффективность применения лазерного облучения крови при воспалительных заболеваниях женских половых органов // Матер. Междунар. конфер. Перспективные направления лазерной медицины. — Москва — Одесса, 1992. — С. 481–483.
16. Дабузов А.Ш. Регионарная лимфотропная терапия с лазерным облучением в комплексном лечении гнойно-воспалительных заболеваний придатков матки и тазовой брюшины. — Волгоград, 2003. — 26 с.
17. Далгат Д.М., Хамидов А.И., Меджидов Р.Т. и др. // Опыт лапароскопической ультрафиолетовой лазеротерапии в лечении острых воспалительных заболеваний придатков матки // Акуш. и гинек. — 1989. — № 2. — С. 66–67.
18. Дячук А.В. Коррекция тимогеном иммунных нарушений у больных с воспалительными заболеваниями матки и ее придатков // Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 1992. — 23 с.
19. Елисеенко В.И., Медведев В.Л., Фомичев В.И. Механизм активации неспецифического иммунитета низкоэнергетическим лазерным излучением // Применение низкоэнергетических лазеров и светодиодов в медицине: Сб. научн. тр. Вып. № 4 / Под ред. А.Р. Евстигнеева и А.К. Полонского. — Калуга, 1994. — С. 51–54.
20. Занько С.Н., Косинец А.Н., Супрун Л.Я. Хронические воспалительные заболевания придатков матки. — Витебск, 1998. — 168 с.
21. Жалобова М.Н. Влияние озонно-лазерной терапии на течение и исход воспалительных заболеваний придатков матки. — Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2000. — 22 с.
22. Илларионов В.Е. Техника и методика процедур лазерной терапии: Справочник. — М.: Центр, 2001. — 167 с.
23. Исаев А.К. Диагностика, прогнозирование и лечение воспалительных заболеваний придатков матки с применением низкоинтенсивного лазерного излучения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1999. — 26 с.

24. *Исаев А.К.* Современные технологии в комплексном лечении, реабилитации репродуктивной функции и улучшения качества жизни больных с острыми воспалительными заболеваниями придатков матки: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 2003. — 42 с.
25. *Каплан М.А., Гусева Л.И., Карницкая В.С. и др.* Использование низкоинтенсивного инфракрасного импульсного лазерного излучения для лечения различных гинекологических заболеваний // Акуш. и гинек. — 1992. — № 2. — С. 52-54.
26. *Козлов В.И., Буйлин В.А., Самойлов Н.Г. и др.* Основы лазерной физио- и рефлексотерапии. — Самарский мед. ун-т: Изд-во Здоров'я, 1993. — 215 с.
27. *Концугова Т.В., Першин С.Б., Мищенко А.А.* Иммуномодулирующие эффекты низкоинтенсивного лазерного излучения // Вопр. курортол. — 1997. — № 1. — С. 42-45.
28. *Краснопольский В.И., Буянова С.Н., Шукина Н.А.* Гнойные воспалительные заболевания придатков матки. — М.: МЕДпресс, 1999. — 233 с.
29. *Мамедов Ф.М.* Применение магнитолазерного излучения в комплексном лечении больных острыми воспалительными заболеваниями придатков матки. — Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1999. — 22 с.
30. *Малевич К.И., Герасимович Г.И., Русакевич И.С.* Методы лазеротерапии в акушерстве и гинекологии. — Минск: Высшая школа, 1992. — 122 с.
31. *Манухин И.Б., Матафонов В.А., Мамедов Ф.М.* // Эффективность чрескожного магнито-лазерного облучения крови при острых сальпингоофоритах // Вопр. курортол. — 2000. — № 1. — С. 32-35.
32. *Медведев Б.И., Коваленко В.Л., Казачкова Э.А., Казачков Е.Л.* Воспалительные заболевания матки и придатков: патогенез, клинко-морфологическая характеристика, лечение. — Челябинск: Челябинская гос. мед. акад., 2001. — 278 с.
33. *Москвин С.В., Буйлин В.А.* Низкоинтенсивная лазеротерапия. — М.: ТОО Фирма Техника, 2000. — 720 с.
34. *Назаров В.Г.* Тканевый и плазменный гемостаз при воспалительных заболеваниях матки и придатков // Акуш. и гинек. — 1991. — № 2. — С. 61-63.
35. *Пешев Л.Н., Джвевбанава Г.Г., Чхеидзе А.Р.* Лечение лазером в акушерско-гинекологической практике. — Саранск: Изд-во Мордовского ун-та, 1993. — 17 с.
36. *Побединский Н.М., Зуев В.М., Джибладзе Т.А.* Современные аспекты применения лазерного излучения в акушерско-гинекологической практике // Вестн. Россиск. ассоц. акуш.-гинек. — 1997. — № 3. — С. 103-104.
37. *Пономаренко Г.Н.* Физические методы лечения. — СПб., 1999. — 252 с.
38. *Савельева Г.М., Антонова Л.В.* Острые воспалительные заболевания придатков матки. Методы диагностики, профилактики, терапии // Акуш. и гинек. — 1990. — № 1. — С. 67-75.
39. *Санаа А.-Х.* Сравнительная оценка различных методов лечения в восстановлении репродуктивной функции у больных олигоменореей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2000. — 23 с.
40. *Серов В.Н., Кожин А.А., Жуков В.В. и др.* Лазерная терапия в эндокринологической гинекологии. — Ростов-на-Дону: Изд-во Рост. ун-та, 1988. — 120 с.
41. *Сластникова Е.Б.* Комбинированная лазеротерапия в комплексном лечении больных острым сальпингоофоритом в сочетании с острым пиелонефритом: Автореф. ... канд. мед. наук. — М., 1994. — 24 с.
42. *Сметник В.И., Тумилович Л.Г.* Неоперативная гинекология: Руководство для врачей. — М.: Мед. информ. агенство, 1997. — 592 с.
43. *Стрижаков А.Н., Подзолкова Н.М., Ившина А.В.* Роль иммунных нарушений в патогенезе гнойных воспалительных заболеваний придатков матки // Акуш. и гинек. — 1994. — № 4. — с. 52-57.
44. *Стругацкий В.М.* Физические факторы в акушерстве и гинекологии. — М.: Медицина, 1981. — 206 с.
45. *Шакунова В.П.* Возможность прогнозирования эффективности медикаментозной и немедикаментозной стимуляции овуляции с применением эхографии и цветного доплеровского картирования: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2003. — 23 с.
46. *Яловега Ю.А.* Комплексный метод лечения больных гнойно-воспалительными заболеваниями придатков матки с использованием магнито-лазера после органосохраняющих операций. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Томск, 2003. — 15 с.
47. *Karu T.I.* The Science of Low Power Laser Therapy / Gordon and Breach. — London, 1998. — 156 p.
48. *Turner J., Hold L.* Laser therapy in dentistry and medicine. — Stockholm, Sweden. — Prima Books. — 1996. — 236 p.
49. *Smith K.S.* The photobiological basis of low-level laser radiation therapy // Laser Therapy. — 1999. — Vol. 3. — P. 19-25.

■ **Summary:** The article reviews the scientific publications of the last ten years by Russian and foreign authors on the problem of the low-level laser therapy application for the treatment of chronic inflammatory diseases of uterine appendages. It contains analyses of indications and contra-indications, advantages and shortcomings of laser emanation use with different characteristics for therapy of chronic salpingoophoritis. The article deals with the most significant aspects of the laser therapy influence upon the main pathogenetic mechanisms of development of uterine appendages inflammatory process.



**В.О. Атласов,
Л.Н. Комаревцева**
Родильный дом № 9,
Санкт-Петербург

О ЮРИДИЧЕСКОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТИ АКУШЕРОВ-ГИНЕКОЛОГОВ ЗА ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ ПРАВОНАРУШЕНИЯ

Вопросы, поднятые в дискуссионной статье Э.К. Айламазяна и Ю.В. Цвелева по правовым аспектам, находят свое отражение в ежедневной работе врача акушера-гинеколога [2].

В последние годы в отечественной социальной сфере обозначилась и получила мощное развитие проблема защиты прав врача и прав пациента. Это явление обусловлено целым рядом обстоятельств:

- во-первых, постоянно растущим правовым самосознанием граждан, получением ими правовых сведений от независимых средств массовой информации;

- во-вторых, появившейся возможностью получения медицинских платных услуг и возможностью сравнения уровня и качества медицинской помощи в коммерческих и государственных медицинских учреждениях;

- в-третьих, созданием законодательного обеспечения защиты прав пациентов.

В страховых компаниях созданы отделы медицинской экспертизы и защиты прав застрахованных. Появилась возможность получать медицинскую помощь в учреждениях здравоохранения федерального уровня, в системе добровольного медицинского страхования.

На стороне пациентов:

- выступают врачи-эксперты и юристы страховых компаний, создаются координационные советы и арбитражные комиссии;

- защиту прав пациентов обеспечивают общественные организации и юридические фирмы: например, исследовательский центр «Независимая медико-юридическая экспертиза», фирма «Медицинский адвокат» в Санкт-Петербурге;

- врачи, окончившие юридические факультеты и специализирующиеся в медицинском праве.

Эти организации имеют сайты во всемирной сети и используют все современные средства связи и медиа-среду [1, 3, 4].

Акушерство и гинекология — одна из наиболее рискованных специальностей, где возможно непреднамеренное причинение вреда пациентке. В последние годы растет число исковых заявлений к медицинским работникам родовспомогательных учреждений. Отчасти, причинами такого положения являются: практически повсеместное поверхностное знание акушерами-гинекологами нормативно-правовой базы, регламентирующей оказание медицинской помощи, частое возникновение сложных нестандартных акушерских ситуаций, требующих срочного принятия единственно правильного решения как в интересах матери, так и плода. Большой удельный вес при этом приходится на экстренное родоразрешение путем операции кесарева сечения. Особую значимость

в подобных ситуациях имеет четкая, конкретная аргументация показаний к оперативному вмешательству (оценка пользы и риска), грамотное и доступное информирование пациентки.

Наиболее частыми причинами обращения пациенток в различные инстанции с жалобами и заявлениями о нарушении их законных прав являются следующие:

- незаконное взимание денежных средств с пациента;
- оказание медицинской помощи ненадлежащего объема и качества;
- недостаточное информирование пациентки (о результатах обследования, необходимости проведения той или иной терапии, влиянии медицинского вмешательства на качество жизни роженицы и ребенка);
- причинение материального и морального вреда пациентке в результате оказания медицинской помощи ненадлежащего объема и качества.

Ответственность медицинских работников за нарушение прав граждан в сфере здравоохранения может быть дисциплинарной, гражданско-правовой, административной и уголовной.

Нам неоднократно приходилось быть участниками судебных процессов, которые, как правило, бывают длительными и вызывают ряд отрицательных эмоций и последствий. К наиболее значимым из них относятся: глубокий психологический дискомфорт, поиск оправдания действий, потеря времени, денежные затраты на оплату юридической помощи, нанесение вреда деловой репутации врачей и учреждения и т. д. Новым гражданским процессуальным кодексом РФ предусмотрено обязательное участие прокурора в судебных процессах о возмещении вреда жизни и здоровью человека. Поэтому весьма актуальна грамотная и принципиальная организация рассмотрения жалоб пациенток до судебного разбирательства.

Приводим примеры из судебной практики родильного дома. В суд обратилась *пациентка В.* с иском заявлением, в котором было указано, что срочные роды у нее закончились операцией кесарева сечения, при которой был извлечен доношенный мальчик в крайне тяжелом состоянии, и в настоящее время он признан инвалидом с детства. Истица считает, что ей и ее ребенку была оказана медицинская помощь ненадлежащего качества.

При сроке 11 нед *В.* встала на диспансерный учет по беременности. Беременность протекала с угрозой прерывания в 14 нед (стационарное лечение в течение 12 дней), а также с торпидным течением гестоза с 26 нед. От стационарного лечения гестоза беременная неоднократно

отказывалась. В индивидуальной карте беременной имелся подписанный ею 4-х-кратный отказ от госпитализации.

При сроке 38 нед *В.* была доставлена в родильный дом машиной скорой помощи. Дежурной бригадой была диагностирована острая преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, острая гипоксия плода, гестоз средней степени тяжести. По жизненным показаниям со стороны матери и плода, при отсутствии условий для быстрого родоразрешения через естественные родовые пути, была произведена экстренная операция кесарева сечения через 30 мин после поступления в стационар. Однако плод был извлечен в состоянии тяжелой асфиксии с оценкой по шкале Апгар 1 балл. Была диагностирована обширная (на 1/3 поверхности) отслойка плаценты. Хроническая, а затем острая гипоксия плода привели к гибели нейронов головного мозга ребенка с последующей атрофией мозга и развитием внутренней гидроцефалии.

В искомом заявлении *В.* настаивала, что врач женской консультации не предоставила ей полную информацию о тех негативных последствиях, которые могли бы нанести вред ее здоровью и здоровью ребенка при отказе от госпитализации по поводу гестоза. Возможно, она бы изменила свое решение. Действительно, в индивидуальной карте беременной имелись 4 однотипных записи следующего содержания: «Я, ..., от предложенной госпитализации отказываюсь, о возможных последствиях предупреждена».

Суд, несмотря на имевшиеся (типичные для врачей женской консультации) записи решил, что в данном случае не только юридически неправильно оформлена медицинская документация, но и нарушены права пациентки на получение полной информации о состоянии ее здоровья — а именно, при отказе пациента от медицинского вмешательства врач обязан выполнить **правовую норму Ст. 33 «Основ законодательства РФ об охране здоровья граждан»**, согласно которой, гражданину или его законному представителю в доступной для него форме должны быть разъяснены возможные последствия. *Отказ от медицинского вмешательства с указанием возможных последствий оформляется записью в медицинской документации и подписывается гражданином или его законным представителем, а также медицинским работником.* Закон акцентирует внимание на содержание информации о возможных последствиях, а не только на формальном получении подписи пациентки [5, 6].

Несмотря на имевшиеся записи в индивидуальной карте беременной об отказе от госпита-

лизации и на заключение экспертов об отсутствии признаков ненадлежащего оказания медицинской помощи, суд пришел к выводу о необходимости частичного удовлетворения исковых требований о взыскании суммы материальных затрат на лечение ребенка и суммы в возмещение морального вреда. Таким образом, юридически правильное оформление медицинской документации — настоятельное требование времени.

Другой пример связан с рассмотрением судебной жалобы о ненадлежащем оказании медицинской помощи в родильном доме и требованием возмещения ущерба здоровью и морального вреда, компенсация которого была пациенткой оценена в 1 500 000 рублей.

30.07.2000 г. в 8 час 10 мин в родильный дом самостоятельно поступила *роженица Т.* 23-х лет с жалобами на подтекание околоплодных вод с 7 час 30 мин 30.07.2000 без родовой деятельности. Согласно записи в обменной карте, женщина встала на учет по беременности в 16 нед. Первая беременность закончилась в 1996 году прерыванием в 20 нед по социальным показаниям (несовершеннолетие) методом амниоцентеза. В 1998 году — искусственный аборт без осложнений. Данная беременность третья, предстоящие роды первые, *Т.* посетила женскую консультацию 14 раз. В анамнезе простудные заболевания. В период беременности осмотрена специалистами: терапевтом, офтальмологом, стоматологом, ЛОР-врачом и была признана здоровой. Проводилась санация влагалища по поводу выявленного кандидозного кольпита. Масса женщины 69,4 кг, рост 159 см. Положение плода продольное, предлежащая часть — головка. Сердцебиение плода ясное ритмичное 140 уд./мин. Температура тела 36,7°C. Диагноз при поступлении: беременность 39 нед; преждевременное излитие околоплодных вод; хроническая плацентарная недостаточность; хроническая внутриматочная гипоксия плода; отягощенный акушерский анамнез.

Составлен консервативный план ведения родов. Через 3 час после поступления (с 11 час) появились слабые схватки, с 13 час назначается родостимуляция внутривенным капельным введением энзапроста — 5 мг в 400 мл физиологического раствора. Родостимуляция проводилась 4 час (до 17 час), раскрытие шейки матки за это время произошло до 5 см. Родостимуляция была прекращена в связи с развитием хорошей родовой деятельности. Кардиотокография не проводилась. В 20 час 20 мин 30.07 (через 9 час 20 мин от начала родовой деятельности) роженица пожаловалась на резкие боли внизу живота, ос-

лабление родовой деятельности; врачом отмечено ухудшение сердцебиения плода (брадикардия до 100 уд./мин), был заподозрен разрыв матки. Через 15 мин произведена лапаротомия. Обнаружен неполный разрыв матки по левому ребру с обширной гематомой в параметрий. Произведено кесарево сечение, извлечен мертвый мальчик массой 3700 г длиной 52 см. Разрыв длиной 5 см по ребру в области тела матки без повреждения маточной артерии. Произведена субтотальная гистерэктомия. Общая кровопотеря оценена в 1300 мл. Выписана домой на 12-е сут после операции (задержка обусловлена лечением забрюшинной параметральной гематомы). Патогистологический диагноз: в зоне разрыва матки — обширное кровоизлияние, отек, некроз, флегмонозная инфильтрация, острые тромбозы, флебиты; в мышечной стенке вне разрывов — острый флегмонозный эндометрит. При исследовании послеродовых тканей обнаружена восходящая бактериальная инфекция, хроническая недостаточность плаценты.

Пациентка расценила качество оказанной ей медицинской помощи как ненадлежащее и обратилась с иском о возмещении вреда в суд. В иске, составленном с помощью адвоката, специализирующимся по делам о профессиональных медицинских правонарушениях, указано, что действия (бездействия) врачей родильного дома носили характер правонарушения вследствие ненадлежащего исполнения своих профессиональных обязанностей. Экспертиза качества медицинской помощи проводилась администрацией родильного дома, городским Комитетом по здравоохранению, а также независимым экспертом по назначению суда. Экспертами было отмечено, что тактика ведения родов была выбрана недостаточно верно. В данном случае в связи со сложившейся акушерской ситуацией — преждевременным излитием околоплодных вод при незрелой шейке матки, признаках хронической внутриматочной гипоксии плода (на что указывала зеленая окраска околоплодных вод), началом слабых схваток только через 3 часа после излития вод — план родов следовало пересмотреть в пользу кесарева сечения, а не назначения родостимулирующей терапии.

Проведение родостимулирующей терапии при наличии хронической гипоксии плода требовало постоянного кардиомониторного наблюдения за состоянием плода и лечения внутриматочной гипоксии плода, что не было выполнено. Причиной возникновения самопроизвольного разрыва матки и интранатальной гибели плода явилась чрезмерная родовая деятельность на фоне воспалительного и гистопатического изменения

ткани миометрия, подтвержденных исследованием удаленного препарата. Данные изменения возникли, вероятно, после перенесенных прерываний беременности.

Кроме того, врачи нарушили правила оказания медицинской помощи, изложенные в описании обычаев делового оборота и требования по ведению документации. Так, были допущены исправления на титульном листе истории родов: при заполнении графы «ребенок родился...» врачом обведены оба слова («живой» и «мертвый»). Морфологические препараты (матка и послед) были направлены на гистологическое исследование 30.07., а результат данного исследования патолого-анатомическим бюро датирован 28.07. Все эти дефекты документации родственниками расценены как служебный подлог, хотя имела место обычная небрежность.

Эксперты пришли к выводу о ненадлежащем качестве оказанной медицинской помощи, отсутствии предвидения врачами возможных осложнений. Пациентка согласилась с мнением экспертов, отказалась от прежних своих исковых требований, ограничив сумму возмещения ущерба здоровью и морального вреда в 100 000 рублей, которая ей родильным домом была выплачена. Сразу же был заключен договор с одной из страховых компаний о страховании профессиональной ответственности медицинских работников. Таким образом, добросовестная и принципиальная позиция экспертов при рассмотрении иска пациентки, согласие админис-

трации роддома на выплату материального и морального ущерба позволило суду, еще на досудебном этапе, отказаться от дальнейшего уголовного преследования врачей.

В настоящее время, по нашему мнению, для осуществления своевременной и квалифицированной защиты своих сотрудников администрации лечебного учреждения необходимо:

страхование профессиональной ответственности акушера-гинеколога при причинении им вреда жизни и здоровью пациентки;

проведение юридически грамотного служебного расследования на досудебном этапе.

Практикующему врачу необходимо помнить, что акушерство является одним из видов медицинской деятельности, где особенно высока вероятность возникновения юридической ответственности.

Литература

1. *Акопов В.И., Бова А.А.* Юридические основы деятельности врача. — М., 1997.
2. *Айламазян Э.К., Цвелев Ю.В.* Медицинская этика, деонтология и юридическое право в работе акушера-гинеколога // Журн. акуш. жен. бол. — 2004 — Т. LIII — Вып. 1.
3. *Балло А.М., Балло А.А.* Права пациентов и ответственность медицинских работников за причиненный вред. — СПб., БиС, 2001.
4. *Гуляева Л.Н.* Человек и здравоохранение: правила игры. Пособие для пациентов и их родственников. — СПб., 2001.
5. *Попов В.Д.* Правовые основы медицинской деятельности. — СПб., 1997.
6. *Рабец А.М.* Обязательства по возмещению вреда, причиненного жизни и здоровью. — М., 1998.



В.М. Субботин, М.И. Давидов
Государственная медицинская
академия, Пермь

РЕДКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ВНУТРИМАТОЧНОЙ КОНТРАЦЕПЦИИ С ФОРМИРОВАНИЕМ ИНОРОДНЫХ ТЕЛ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ И МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

■ Приведены два редких наблюдения осложнений внутриматочной контрацепции. У 53-летней пациентки спираль типа Липпса находилась в брюшной полости 19-ти лет и случайно обнаружена во время холецистэктомии. У другой больной с 6-летним пребыванием Т-образного контрацептива в матке возникли трофические изменения стенки матки с миграцией контрацептива в стенку и полость мочевого пузыря. Выполнена операция — лапаротомия, шистотомия с извлечением инородного тела, иссечение стенок пузырно-маточного свища. Обе больные выздоровели.

■ **Ключевые слова:** внутриматочная контрацепция; осложнения; брюшная полость; мочевой пузырь; инородные тела

Перфорация матки является редким, но серьезным осложнением внутриматочной контрацепции. Частота перфорации матки зависит от типа внутриматочных контрацептивов (ВМК) и варьируется от 0,2 до 1,5 на 1000 [2, 5].

Мы имеем редкое наблюдение, когда ВМК находился в брюшной полости 19 лет.

Больная А., 53-х лет, поступила в хирургическое отделение 10.03.1999 г. с жалобами на боли в правом подреберье, тошноту, головокружение. Больна желчнокаменной болезнью 3 года, в течение которых у нее неоднократно наблюдались приступы печеночной колики. Последние 5 лет страдает анемией. При сборе гинекологического анамнеза больная утаила часть информации, отметив лишь, что имела пять беременностей, двое родов (1976 и 1980 г.), один медицинский аборт (1981 г.), а в 1990 г. перенесла правостороннюю тубэктомия по поводу пиосальпинкса. Состояние средней тяжести. Кожные покровы бледные. Легкие и сердце в пределах нормы. Живот вздут, мягкий, болезненный в правом подреберье. Печень и желчный пузырь не пальпируются. Определяются положительные симптомы Грекова-Ортнера, Мерфи и Кера. Перитонеальных симптомов нет. Консультация гинеколога: интерстициальная миома матки. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) выявлены камни в желчном пузыре. По поводу острого калькулезного холецистита 11.03.1999 г. предпринята срочная холецистэктомия. Срединная лапаротомия под эндотрахеальным наркозом. Выпота в брюшной полости нет. Выполнена холецистэктомия, в просвете воспаленного желчного пузыря находились два камня. При ревизии в малом тазе выявлен спаечный процесс. Пальпаторно в зоне резецированной маточной трубы, прикрытое лишь тонкой плоскостной спайкой, определяется инородное тело. После рассечения спайки предмет, которым оказалась спираль Липпса №1, удален из брюшной полости. Послеоперационный период протекал без осложнений.

Ретроспективно после операции при беседе с больной и анализе запрошенных медицинских документов установлено следующее. В 1980 г., через месяц после вторых родов, ей установили ВМК типа Липпса. Однако уже в 1981 г. пациентка забеременела вновь. Было произведено выскабливание полости матки, при этом ВМК в полости матки не обнаружили, объяснив это экспульсией. В 1985 г. женщине был установлен ВМК Т-образной формы. В 1989 г. она проходила лечение в гинекологическом отделении по поводу сильных болей в низу живота с диагнозом «аднексит». Во время этой госпитализации из полости матки был удален ВМК Т-образной формы. Однако уже через день при рентгенологическом

исследовании неожиданно обнаружили в малом тазе другой ВМК (спираль типа Липпса). От удаления спирали пациентка отказалась. В 1990 г. больная поступила в то же гинекологическое отделение с правосторонним пиосальпинксом и пельвиоперитонитом, и ее пришлось оперировать экстренно. В тяжелых технических условиях (выраженные воспалительные и рубцовые процессы в малом тазе), выполнена правосторонняя тубэктомия и дренирование брюшной полости. В ходе операции ВМК не был обнаружен! В дальнейшем больная, частично по собственной вине, наблюдалась гинекологом нерегулярно. С 1994 г. ее беспокоили тупые боли внизу живота справа и головокружения. Безуспешно лечилась у гематолога по поводу «беспричинной» анемии. А далее произошли уже описанные выше события.

Контрольное обследование после холецистэктомии и удаления инородного тела проведено в 2003 г. Жалоб нет. Боли в правом подреберье и внизу живота исчезли. Анализ красной крови нормализовался.

Развитие патологического процесса можно представить следующим образом. Во время установки ВМК в 1980 г. произошла перфорация матки и спираль Липпса была введена параметрально, откуда мигрировала в зону правой маточной трубы. Поэтому вскоре наступила беременность, а при выскабливании полости матки ВМК не обнаружили. С 1985 по 1989 г. больная имела в организме два ВМК: Т-образной формы в полости матки и типа Липпса в брюшной полости. Пребывание инородного тела в зоне правой маточной трубы привело к развитию аднексита, а в дальнейшем — пиосальпинкса и пельвиоперитонита. Замурованное в инфильтрированных и рубцово-измененных тканях, оно было пропущено при экстренной гинекологической операции в 1990 г. Лишь после 19 лет пребывания инородного тела в брюшной полости оно было удалено благодаря внимательности врача, который при выполнении операции в подпеченочном пространстве предпринял ревизию всей брюшной полости.

Недостатки диспансерного наблюдения и лечения больной очевидны. Среди прочего необходимо было более настойчиво предлагать удаление спирали. По данным научной группы ВОЗ, удаление ВМК, попавших в брюшную полость, обязательно. Пребывание ВМК в брюшной полости приводит к тяжелым осложнениям: острой кишечной непроходимости, кишечным свищам, абсцессам, перитониту, анемии, аллергическим реакциям [3, 5, 6].

Чрезвычайно редким осложнением ВМК (1 случай на 92 500) является перфорация мочевого пузыря [2]. В отечественной литературе мы

обнаружили за все годы лишь три случая данного осложнения [1, 2, 4].

Приводим собственное наблюдение с формированием инородного тела мочевого пузыря и пузырно-маточного свища.

Больная М., 33 лет, поступила в клинику 24.03.1995 г. с жалобами на учащенное мочеиспускание, эпизоды макрогематурии, возникающие во время менструаций, и слизисто-геморрагические выделения из влагалища. Больна три месяца. Беременностей три, двое родов (1984 и 1988 г.), один медицинский аборт (1985 г.). В 1989 г. был установлен Т-образный ВМК. Положение ВМК контролировалось только два года, затем больная на прием не являлась. При посещении гинеколога в марте 1995 г. выявлена дислокация ВМК в мочевой пузырь; в связи с чем больная направлена в стационар. Состояние удовлетворительное. Живот мягкий, болезненный при пальпации в надлобковой области. Симптом Щеткина отрицательный. Почки и мочевой пузырь не пальпируются. Половые органы сформированы правильно. Из влагалища умеренные слизисто-кровянистые выделения. Анализ мочи: лейкоциты до 10, эритроциты до 25 в поле зрения. В бак. посевах мочи роста флоры нет. Обзорная урография: над лоном видна тень деформированного и «перевернутого» ВМК Т-образной формы (рис. 1). На пневмоцистограмме на фоне введенного кислорода в мочевой пузырь отчетливо определяется инородное тело. УЗИ: матка расположена кпереди, один фраг-

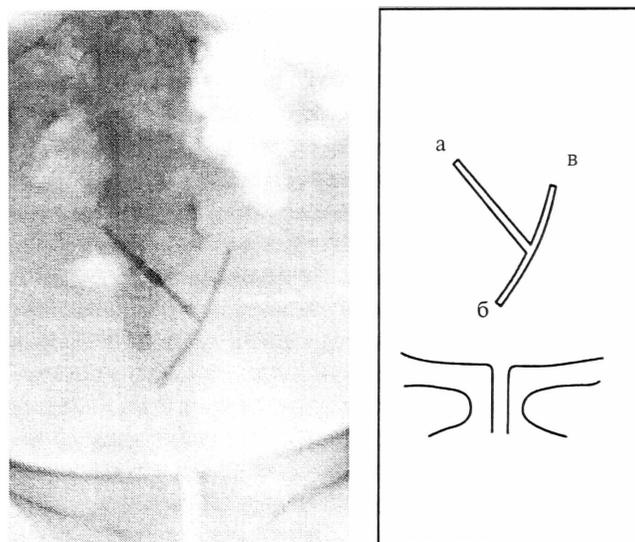


Рис. и схема 1:

Фрагмент обзорной урограммы больной М.: над лоном видна тень деформированного и «перевернутого» Т-образного ВМК

а — вертикальная ножка ВМК, б — горизонтальное плечо, обнаруженное во время операции в полости мочевого пузыря; в — другое плечо, располагавшееся в стенке мочевого пузыря

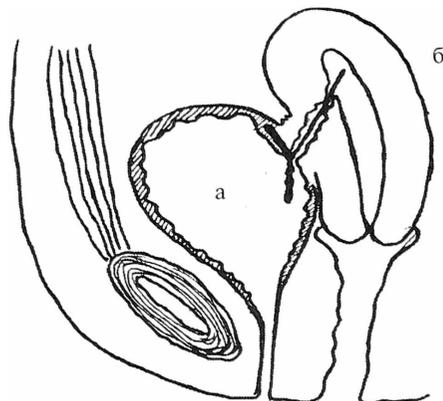


Рис. 2. Расположение мигрировавшего ВМК:
а — полость мочевого пузыря; б — матка

мент ВМК визуализируется в матке, занимая необычное косо-поперечное положение в верхней части тела ее, другая часть ВМК продолжена в стенку и просвет мочевого пузыря. Цистоскопия: на 4 см выше межмочеточниковой складки, соответственно 6 ч условного циферблата, видно инкрустированное солями плечо Т-образного ВМК, под острым углом перфорировавшее пузырную стенку и на 16 мм пролабирующее в просвет мочевого пузыря. Выше места перфорации выпячивающаяся задняя стенка грубо деформирована, образуя «занавеску». Слизистая оболочка вокруг инородного тела гиперемирована. Под эндотрахеальным наркозом выполнена нижняя срединная лапаротомия. В брюшной полости скудное количество серозной жидкости. При ревизии (рис. 2) обнаружено в инфильтрате между мочевым пузырем и маткой инородное тело, погруженное своим задним концом в верхнюю часть тела матки. При тракции конца предмета из матки установлено, что это вертикальная ножка Т-образного ВМК. Свищевое отверстие на передней поверхности матки ушито Z-образным швом мерсилком. Далее ножка ВМК проходила в свищевом канале, окруженном грануляционной тканью, к задней стенке мочевого пузыря, где в толще стенки, на границе тела и верхушки пузыря, делилась на горизонтальные плечи. Вскрыта передняя стенка мочевого пузыря. Обнаружено, что одно горизонтальное плечо полностью пролабирует в просвет мочевого пузыря, второе — располагается в толще задней стенки, вызывая здесь деформирующее «выпячивание». Инородное тело тракцией в просвет мочевого пузыря удалено. Им оказался ВМК типа Sorreg-T200, одно горизонтальное плечо которого на всем протяжении было инкрустировано солями, что свидетельствует о давности перфорации. Края пузырно-маточного свища иссечены до поверхности матки. Дефект в мочевом пузыре ушит в два ряда: кетгутом — со

стороны полости мочевого пузыря, мерсилком — со стороны брюшной полости. Мочевой пузырь дренирован уретральным катетером. Передняя стенка мочевого пузыря и брюшная полость ушиты наглухо. Послеоперационный период протекал без осложнений. Больная выписана в удовлетворительном состоянии через 8 суток после операции. Обследована через 5 лет: здорова.

У данной больной в результате длительного пребывания ВМК развились трофические изменения в стенке матки с формированием пролежня. В результате произошла миграция ВМК в направлении рядом расположенного полового органа, имеющего низкое внутрипросветное давление. Нам представляется, что, помимо рутинного физикального и влагалищного исследования, акушер-гинеколог при диспансерном наблюдении обязан использовать УЗИ для контроля за локализацией ВМК. При появлении дизурии, гематурии или лейкоцитурии показана неотложная цистоскопия.

Литература

1. Гумин Л.М., Дьяков В.В. Случай дислокации внутриматочного контрацептива в мочевой пузырь // Акуш. и гин. — 2000. — № 1. — С. 58–59.
2. Зикриллаев З., Олимов Т., Приев И.М. Повреждение мочевого пузыря внутриматочными контрацептивами // Урология. — 2000. — № 3. — С. 53.
3. Ищенко А.И., Савельева И.С. Инородные тела в брюшной полости, удаленные при лапароскопии // Акуш. и гин. — 1991. — № 9. — С. 68–69.
4. Миченко В.П., Кулаков А.И., Люст Н.А. Ультразвуковая диагностика расположения внутриматочного контрацептива в мочевом пузыре // Ультразвуковая диагностика — 1997. — № 3. — С. 86–87.
5. Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А., Роговская С.И. Внутриматочная контрацепция // Акуш. и гин. — 1993. — № 1. — С. 53–58.
6. Шапошников Д.И., Фрейдлин И.И., Шапошников Г.И. Осложнения внутриматочной контрацепции перфорацией матки // Научн. сессия Пермск. мед. акад. Материалы. — Пермь, 2000. — С. 64–165.

RARE COMPLICATIONS OF INTRAUTERINE CONTRACEPTION WITH FORMATION OF FOREIGN BODIES IN THE ABDOMINAL CAVITY AND URINE BLADDER

Subbotin V.M., Davidov M.D.

■ **Summary:** 2 rare cases of intrauterine contraception are presented. A 53-year old female patient had been having a Lippas intrauterine contraception device (IUCD) in the abdominal cavity for 19 years before it was occasionally revealed on cholecystectomy. The next female patient who had had a T-type IUCD for 6 years developed trophic changes of the uterine wall followed by the migration and penetration of IUCD into the wall and then the urine bladder cavity. Laparotomy and cystostomy with the evacuation of the foreign body and dissection of the walls of cystouterine fistular were performed. Both patients made a complete recovery.

■ **Key words:** intrauterine contraception; complications; abdominal cavity; bladder; foreign body



УРГЕНТНАЯ ГИНЕКОЛОГИЯ: ПРАКТИЧЕСКОЕ РУКОВОДСТВО ДЛЯ ВРАЧЕЙ

УДК 318.1

ББК 57.1

Цвелев Ю.В. Ургентная гинекология (практическое руководство для врачей) / Ю.В. Цвелев, В.Ф. Беженарь, И.В. Берлев. — СПб.: ООО «Издательство Фолиант». — 2004. — 384 с. — 1000 экз. — ISBN 5-93929-099-X (в пер.)

С.Ф. Багненко
НИИ помощи им. И.И. Джанелидзе,
Санкт-Петербург

Вышедшее в свет практическое руководство посвящено одному из наиболее интересных и сложных в клиническом и практическом планах разделу акушерства и гинекологии — диагностике и лечению экстренной патологии. Авторский коллектив, в состав которого входят как акушеры-гинекологи, так и общие хирурги, анестезиологи-реаниматологи, трансфузиологи, рассмотрел с различных позиций современной медицины вопросы неотложных состояний у акушерских и гинекологических больных. Подходы, представленные в руководстве, всецело отражают современную тенденцию к стандартизации диагностических и лечебных мероприятий в ургентной медицине для достижения максимального медицинского, социального и финансового результатов. Не остались незамеченными и аспекты острой хирургической патологии у женщин, а также их сочетания с ургентной гинекологической и акушерской патологией.

Большое практическое значение имеют разработанные авторским коллективом оригинальные алгоритмы диагностики и лечения гинекологических, акушерских и хирургических состояний у женщин, схемы антибактериальной терапии, трансфузионных режимов, основанные на последних достижениях диагностической, хирургической техники и фармакологии. Синдромный подход в описании ургентных состояний позволил упорядочить процесс дифференциальной диагностики хирургических и гинекологических заболеваний, а также взглянуть на лечебный процесс с позиций многопрофильного лечебного учреждения экстренной медицинской помощи с развернутыми круглосуточными хирургическими, терапевтическими и специализированными службами и хирургическими бригадами, в состав которых входят специалисты различного профиля.

Сочетание классических подходов и современных стандартных схем позволяет широко взглянуть на вопросы совершенствования неотложной медицины, а также рекомендовать данное практическое руководство как для врачей-специалистов в

области акушерства и гинекологии, так и для хирургов, анестезиологов, а также в работе с обучающимися.

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

Книга представляет большой интерес для широкого круга врачей акушеров-гинекологов. В отличие от известных практических руководств по гинекологии авторы особое внимание обратили на вопросы диагностики и лечения различных форм гинекологических заболеваний, представляющих витальную угрозу, что наиболее важно для практикующих врачей, смежных специалистов, а также для студентов.

Книга состоит из 10 глав и указателя тематической современной литературы.

В первой главе «Принципы диагностики и оказания неотложной помощи при гинекологических заболеваниях, патологии беременности и в родах» впервые оригинально с учетом синдромных проявлений систематизированы ургентные состояния, связанные с беременностью и развивающиеся вне беременности. Особое внимание уделяется обследованию больных и беременных, что крайне важно для будущих специалистов и начинающих врачей, поскольку развивает умение выделить наиболее важный симптом заболевания. Достаточно полно освещены диагностические возможности лабораторных исследований, современные требования к результатам УЗИ-исследования и их клинической интерпретации. Безусловно, оправдано представление эндоскопических методов обследования при острых хирургических состояниях брюшной полости как перспективное и приоритетное направление ургентной гинекологии, решающее одновременно вопросы своевременной информативной диагностики и малоинвазивной хирургии. Удачно изложены принципы организации неотложной помощи гинекологическим больным и беременным с учетом специфики использования стандартов обследования, лечения и современных технологий. Подчеркивается необходимость уделять особое внимание этическим и правовым основам оказания медицинской помощи в экстренных ситуациях.

В следующей главе «Синдромная диагностика неотложных состояний в гинекологии» подробно рассмотрены вопросы, касающиеся маточных кровотечений различного генеза, органического и функционального характера. В соответствии с авторской классификацией в зависимости от возраста женщины приводятся оптимальные алго-

ритмы диагностики и патогенетически ориентированных лечебных мероприятий. Особое внимание уделено болевому синдрому — наиболее частому проявлению гинекологической патологии, но в такой же степени характерному для других заболеваний брюшной полости. Поэтому крайне важное клиническое значение имеет таблица, в которой обозначены современные возможности дифференциальной диагностики острых гинекологических заболеваний на основании корректной классификации, клинической характеристики тазовых болей и принципов обследования больной. На современном уровне описана эндометриозная болезнь и ее последствия для репродуктивного здоровья. Изложение данных по поводу синдрома «острого живота» носит строго последовательный характер, в связи с чем представленная схема диагностики логично завершается постановкой окончательного диагноза. Много ценных сведений содержится в разделе, посвященном внематочной беременности — заболеванию, требующему наиболее срочной постановки диагноза и оказания медицинской помощи. Приводится подробный алгоритм диагностики эктопической беременности и сводная таблица клинических признаков различных форм трубной беременности, которые необходимо знать гинекологу и врачам общей практики. На современном научном уровне, последовательно с позиции синдрома интоксикации излагаются вопросы, связанные с инфекцией половых путей. На основании авторской анатомо-топографической классификации бактериальных инфекций женских половых органов рассмотрены вопросы клинических проявлений, диагностики и дифференциальной диагностики локальных и генерализованных форм воспалительных процессов. Следует отметить, что большое внимание уделено стадийности воспалительных процессов; методы обследования изложены четко и кратко.

В третьей главе «Синдромная диагностика неотложных состояний в акушерстве» авторы подчеркивают необходимость индивидуального подхода к предлагаемым в современном акушерстве алгоритмам обследования беременной женщины с учетом интересов плода, как полноправного «внутриутробного пациента». Рассмотрены вопросы, касающиеся диагностики критических состояний во время беременности и родов, — кровотечения, тяжелые формы гестоза, травмы, гнойно-септические послеродовые заболевания, осложнения оперативных вмешательств, анестезии и интенсивной терапии.

Большое внимание уделено кровотечениям во время беременности. Для женщин репродуктивного возраста крайне важное значение имеет не-

вынашивание беременности, самопроизвольный аборт. По данным авторов, частота самопроизвольного прерывания беременности достигает 20%. Детально рассмотрены социально-биологические, акушерские и гинекологические факторы риска и причинно-следственные связи с общесоматической патологией. Следует отметить корректную клиническую характеристику и предлагаемые принципы обследования, позволяющие патогенетически обосновать дифференциальный диагноз между преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты и кровотечениями, связанными с аномалией расположения плаценты. При кровотечениях, связанных с разрывом матки, особое внимание уделено оценке тяжести состояния больной, имеющей диагностическое и прогностическое значение. Достаточно полно освещены грозные последствия акушерских кровотечений, проявляющиеся развитием геморрагического шока и ДВС-синдрома. В сводной таблице в доступной форме и соответственно клиническим проявлениям приводятся основные лабораторные показатели, необходимые для правильного понимания акушером-гинекологом этиологии и патогенеза различных фаз ДВС-синдрома. Удачно изложен такой важный вопрос, как диагностика тяжести гестоза и, особенно, в связи с опасностью развития эклампсии. Особо выделены состояния и заболевания, с которыми необходимо проводить дифференциальный диагноз и возможные осложнения для матери и плода.

В следующей главе последовательно излагаются вопросы лечения неотложных состояний у гинекологических больных, беременных и родильниц. В связи с синдромом кровотечения на современном уровне в возрастном аспекте рассматриваются медикаментозные и хирургические методы лечения маточных кровотечений. Особый интерес представляют подробные схемы гормональной терапии и аргументированные принципы оперативного лечения с учетом возможности и целесообразности сохранения репродуктивной функции, выполнения органосохраняющих и радикальных операций при заболеваниях шейки матки, миоме матки, гиперпластических процессах эндометрия, аденомиозе. Рекомендуются хирургические методы лечения основаны на различных видах хирургических энергий и современных технологиях. Стратегия и тактика неотложной помощи при акушерских кровотечениях описана так, что позволяет решать клиническую ситуацию в интересах благополучного исхода беременности и для матери, и для плода. Обобщены и в правильной последовательности представлены подробные характеристики всех рекомендуемых вмешательств. Особое внимание уделено

вопросам восполнения кровопотери, инфузионной терапии, профилактики и лечению коагулопатии. Отдельно рассмотрены вопросы, касающиеся принципов лечения внутрибрюшных кровотечений. Особое внимание правомерно уделено эктопической беременности. Приводится авторский лечебный алгоритм, позволяющий проводить раннюю диагностику внематочной беременности и соответственно оптимизировать исход заболевания для жизни и репродуктивного здоровья больной. Обоснованы современные альтернативные методы лечения внематочной беременности. Рассмотрены клинические ситуации, требующие ургентной помощи в связи с опухолевидными и опухолевыми образованиями в области яичников. Представлены данные об особенностях оказания неотложной помощи при повреждениях и ранениях женских половых органов. Рассмотрены дифференцированные подходы к ведению больных в зависимости от локализации, характера травмы, общего состояния и наличия беременности. Особое внимание уделено сочетанным ранениям гениталий и смежных органов. Принципы лечения воспалительных заболеваний женских половых органов изложены с учетом локализации первичного очага инфекции и особенностями распространения воспалительного процесса. Подробно приводятся схемы современной антибактериальной терапии с учетом выявленных или наиболее вероятных возбудителей. Рассматриваются показания к различным видам хирургического вмешательства и особенности предоперационной подготовки больных. Следует отметить, что при рассмотрении принципов лечения эклампсии авторы уделяют особое внимание алгоритму оказания неотложной помощи на госпитальном этапе и правилам транспортировки беременной в акушерский стационар. Приводится дифференцированная оценка показаний к немедленному и срочному родоразрешению при тяжелом гестозе.

Пятая глава книги посвящена онкогинекологии. Описаны ургентные ситуации в связи с раком шейки тела матки, яичников, вульвы, хорионкарциноме. Приводятся принципы неотложной помощи; особое внимание уделяется восстановлению нарушенного оттока мочи и лечению лимфостазов, сопровождающих запущенные стадии опухолевых процессов женских половых органов.

В главе шестой рассматриваются «Острые хирургические заболевания у беременных и родильниц». Особое внимание уделяется сложностям диагностики, особенностям хирургического вмешательства при остром аппендиците, острой кишечной непроходимости, остром холецистите, остром панкреатите, прободной язве

желудка и перитоните. Рассматривается тактика ведения беременности в послеоперационном периоде. Определены показания к симультанным операциям.

Глава седьмая посвящена типичным гинекологическим операциям. Отдельно изложена обоснованность, организация проведения и последовательность выполнения операций на наружных половых органах и влагалище, операций с брюшностеночным доступом на маточных трубах, яичниках, на матке. Особый интерес представляют данные об эндоскопических операциях в неотложной гинекологии. Подробно корректно изложены общие правила проведения лапароскопических операций и гистерорезектоскопии.

В главе восьмой «Осложнения гинекологических операций» рассмотрены ятрогенные ситуации, требующие неотложной помощи. Определена тактика ведения больных с кровотечением, обусловленным перфорацией матки. Особое внимание уделено алгоритмам обследования и тактике ведения больных с ранением мочеочников и мочевого пузыря в процессе гинекологических операций. Отдельно рассматриваются осложнения хирургической лапароскопии и гистерорезектоскопии: осложнения пневмоперитонеума, повреждения сосудов, повреждения внутренних органов, инфекция, перегрузка сосудистого русла. Крайне важны данные об отсроченных послеоперационных осложнениях, особенно обусловленных воздействием электрической энергии на смежные органы. Корректно изложены принципы безопасности во время проведения электрохирургических операций.

В главе девятой рассмотрены вопросы неотложной помощи в родах. Приводятся сведения о физиологии родового акта и современной тактике ведения родов. Особое внимание уделяется тактике ведения преждевременных родов, имея в виду современные возможности профилактики осложнений для матери и плода, снижение показателя перинатальной смертности. Принципиальное значение имеет обоснование лечебно-тактических мероприятий при родах вне лечебного учреждения, в том числе особенности проведения родов вне стационара. В данной главе рассматриваются также показания, противопоказания и условия выполнения операции кесарева сечения в экстренном порядке. Приводят-

ся данные об основных видах кесарева сечения, технике операции при корпоральном кесаревом сечении и в нижнем сегменте с временной изоляцией брюшной полости. Особое внимание уделено профилактике осложнений при выполнении кесарева сечения и в послеоперационном периоде. Патогенетически обоснованы методы восполнения кровопотери при кесаревом сечении. Приводятся краткие сведения о неотложных аспектах перинатологии и алгоритмы оказания помощи новорожденному, родившемуся в состоянии асфиксии.

Глава десятая посвящена принципам анестезиологического обеспечения и интенсивной терапии при urgentных состояниях в акушерстве и гинекологии. Обозначена роль анестезиолога в оказании лечебной помощи больным акушерско-гинекологического стационара. Крайне интересными представляются данные о специфике реанимационной и анестезиологической помощи в акушерстве с учетом физиологических изменений в организме женщины в процессе беременности. Подробно приводится характеристика лекарственных средств, используемых для обезболивания родов. Рассматривается целесообразность эпидуральной и спинальной анестезии при обезболивании физиологических родов, особенности анестезиологического обеспечения кесарева сечения. Особый интерес представляют современные данные об особенностях интенсивной терапии критических состояний в акушерстве — синдром аортокавальной компрессии, аспирационный пневмонит, эмболия амниотической жидкостью, воздушная эмболия.

Отдельно рассмотрены варианты инфузионно-трансфузионной программы при акушерских кровотечениях и оказании неотложной помощи гинекологическим больным.

В заключение необходимо подчеркнуть, что книга является прекрасным современным руководством по наиболее важным разделам акушерства и гинекологии. Опираясь на богатый клинический и педагогический опыт авторы изложили широкий круг вопросов, используя единые методические подходы. Поэтому по актуальности и принципам представления рассматриваемого материала каждая глава книги может быть в свою очередь издана как самостоятельное пособие для практикующих врачей.



В.Г. Абашин, Ю.В. Цвелев
Военно-медицинской академии,
кафедра акушерства и гинекологии
им. А.Я. Красовского,
Санкт-Петербург

УЧРЕДИТЕЛЬ «ВОСПИТАТЕЛЬНЫХ ДОМОВ ДЛЯ ПРИНОСНЫХ ДЕТЕЙ И ГОФШПИТАЛЕЙ ДЛЯ БЕДНЫХ РОДИЛЬНИЦ»

(К 300-летию со дня рождения Ивана Ивановича Бецкого)

Луч милости был, Бецкой, ты!
Кто в бронях лил потоки крови,
Кто грады в прах преобращал, —
Ты, милосердья полн, любви,
Спасал, хранил, учил, питал

Г.Р. Державин

Ода «На кончину Благотворителя»

Бецкой Иван Иванович (1704–1795) — внебрачный сын фельд-маршала князя Ивана Юрьевича Трубецкого*, взятого в плен при Нарве и проведенного в плену 18 лет. Родился в Стокгольме 3 февраля 1704 г. Мать его была шведкой, принадлежавшей к высшему обществу. Детство И.И. Бецкого прошло в Швеции в семье отца, затем он учился в Копенгагенском кадетском корпусе, а позднее служил в Датском кавалерийском полку [4].

Службу России И.И. Бецкой начал в Коллегии Иностранных дел в 1722 г. Он был секретарем при после в Париже князе В.Л. Долгоруком, а затем несколько лет состоял флигель-адъютантом. В 1728 г. Петр II присвоил И.И. Бецкому чин капитана. Дальнейшему его возвышению содействовала дружба Императрицы Елизаветы Петровны с его сестрой княжной Анастасией Ивановной Трубецкой (принцессой Гессен-Гомбургской). В 1741 г. при восшествии на престол Императрицы Елизаветы Петровны «сам Бецкой принимал некоторое участие в подготовке переворота, он служил посредником в сношениях Елизаветы с Шетарди. С этих пор он становится на виду» [5]. В 1741 г. И.И. Бецкой был назначен камергером к наследнику престола Великому князю Петру, а в 1744 г. ему была поручена встреча Великого князя. Служба при дворе положила начало дружескому отношению к нему Екатерины II. Когда А. Бестужев считал нужным переменить состав придворных наследника, И.И. Бецкой в 1747 г. был уволен с чином генерал-майора. С этого года и до 1762 г. он почти все время находился за границей. Это пребывание оказало решительное влияние на его дальнейшую судьбу. Он заинтересовался устройством воспитательных и благотворительных учреждений. Во время пребывания в Париже

* По закону внебрачные дети дворян не имели права ни на дворянство, ни на фамилию отца. По особым ходатайствам дворянство для них оказывалось получить легче, чем фамилию (из-за возможного ущемления прав других представителей рода). Возникла необходимость создавать новые фамилии, которые в мужском потомстве становились фамилиями новых дворянских родов. Фамилии иногда «выкраивались» из родовых прозваний отцов (Шенелев Л.В. Чиновный мир России. — СПб.: «Искусство-СПб». — 2001. — С. 369).

И.И. Бецкой сблизился с госпожой М.Т. Жоффрен, в знаменитом литературном салоне которой собирались корифеи французской литературы. Он попал под влияние энциклопедистов, в особенности Ж.Ж. Руссо. Тогда у него и возникли те педагогические идеалы, которые через несколько лет удалось применить на практике.

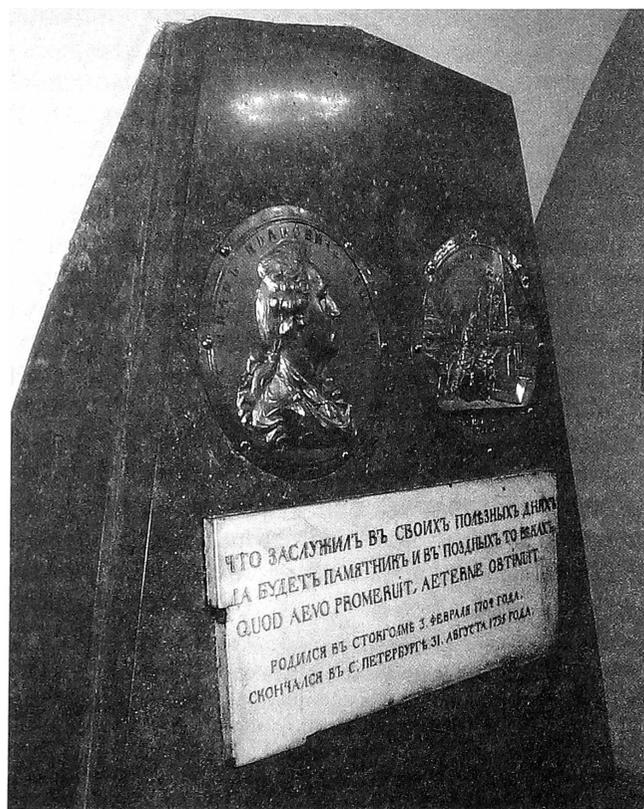
Петр III, по вступлении на престол, вызвал И.И. Бецкого в Россию, пожаловал орденом Св. Александра Невского, чин генерал-поручика и назначил главным директором Канцелярии Стрелков. В 1762 г. по восшествии на престол Екатерины II перед И.И. Бецким открылось обширное поле деятельности, так как Императрица, будучи поклонницей французской просветительской философии, дала ему возможность осуществить проекты. 11 декабря 1762 г. Екатерина II учредила особую Комиссию для устройства городов Санкт-Петербурга и Москвы, членом которой стал И.И. Бецкой. Деятельность И.И. Бецкого, связанная со строительством, была огромной и заключалась в возведении дворцов с садами и пристройками в Петергофе, Гатчине, Ораниенбауме, а также под Москвою (в Коломенском, Царицыне, Люберцах).

В эти годы И.И. Бецкой был главным советником Екатерины II и исполнителем проводившейся ею учебно-воспитательной реформы в России с целью «исправить сердца и нравы народа своего через воспитание, которое почитается ис-

точником всего в свете человеческого благополучия» [4]. Он был поглощен идеей о возможности создать «новую породу людей», более способную воспринять европейскую цивилизацию, путем воспитания молодого поколения в закрытых, для ограждения его от влияния порочной среды, учебно-воспитательных учреждениях. В 1763 г. И.И. Бецкой предоставил Императрице программный документ учебно-педагогической реформы «Генеральное учреждение о воспитании юношества обоего пола». «Преодолеть суеверие веков, дать народу своему новое воспитание и, так сказать, новое порождение есть дело, совокупленное с невероятными трудами, а прямая оных польза остается потомству... Корень всему злу и добру — воспитание...» [3]. По его плану Сухопутный Шляхенский кадетский корпус был преобразован в закрытое воспитательно-учебное заведение [6, 15] и учреждено [16, 18] первое женское учебное учреждение «Воспитательное общество благородных девиц» (Смольный институт при Воскресенском Смольном монастыре, утвержден 5 мая 1764 г.). Затем были устроены коммерческие и мещанские училища, так как И.И. Бецкой придавал большое значение возникновению в России образованного третьего сословия. В 1766 г. он опубликовал книгу «Краткое наставление, выбранное из лучших авторов, с некоторыми физическими примечаниями о воспитании детей от рождения их до юношества». Она написана в виде советов для родителей и воспитателей применительно к условиям России и находилась на уровне достижений теории и практики западноевропейской педагогики.

И.И. Бецкому обязаны своим возникновением Воспитательные дома в Москве и Петербурге. Проект строительства Московского Воспитательного дома на 8000 детей был составлен И.И. Бецким в 1763 г. Планируя новое для России воспитательное учреждение, он ставил перед собой главную задачу — сохранить детей малоимущих семей и незаконнорожденных детей, которые «в крайней скудности родясь, от родителей оставлены и слепому случаю преданы бывают». В своей записке, подписанной 26 августа 1763 г., он просил государыню для постройки дома выделить место в центре Москвы, так называемый «Гранатный двор». Рукой Екатерины II начертано «Быть по сему». Утвержденный императрицей доклад И.И. Бецкого состоял из 6 глав: «О начальниках и служителях воспитательного дома; о принимаемых в воспитательный

* В 1764 г. в Воскресенском (Смольном) монастыре основано воспитательное заведение для 240 девиц из дворянства, а в следующем году — подобное же для девиц из городского сословия. (С.М. Соловьев. Сочинения. Книга XVIII. Работы разных лет. М.: «Мысль», 1995. — С. 475–476).



дом младенцах; о госпитале для бедных родильниц; о сумме, потребной к сему учреждению; о награждении и наказании; о привилегиях воспитательного дома».

Затруднительное положение с финансами ставило с особенным удовлетворением принять проект И.И. Бецкого об основании в Москве Воспитательного дома как учреждения, которое должно содержаться на «доброхотные» (добровольные) пожертвования. Князь Шаховской, Панин и граф Миних, рассмотревши и одобрившие проект, прежде всего высказались о том, что «основание и содержание оного дома учреждается на едином самозвольном подаении публики и потому не может быть ни в малейшее отягощение...» [12]. Манифест о постройке Воспитательного дома был подписан Екатериной 1 сентября и напечатан в сенатской типографии 14 сентября 1763 года. В особом Указе Сенату сказано: «Повелеваем нашему Сенату как приложенный при сем Манифест, так при нем конформированные нами доклады и планы о построении и учреждении в Москве воспитательного дома, во всем нашем государстве тиснением обнародовать...» [8]. Проект Воспитательного дома был исполнен архитектором К.И. Бланком при участии М.Ф. Казакова. На постройку здания открылась добровольная подписка по перквам всей России. Императрица одновременно пожертвовала 100 000 рублей и распорядилась ежегодно отпускать из «кабинетных» денег по 50 000. Сам И.И. Бецкой в общей сложности в разные годы внес 162 995 рублей.

21 апреля 1764 г., в день рождения государыни, состоялась закладка здания. Генерал-фельдмаршал П.С. Салтыков первый положил камень в основание этого здания, с надписью обозначения времени закладки и с двумя медными досками, на которых было вырезано на латинском и русском языках: «Екатерина Вторая, императрица и самодержица всероссийская, для сохранения жизни и воспитания в пользу общества в бедности рожденных младенцев, а притом и в прибежище сирых и неимущих родильниц, повелела соорудить сие здание, которое заложено 1764 г. апреля 21-го дня». В память закладки была выбита медаль: на одной стороне изображен поясной портрет государыни; на другой — изображена Вера, имеющая на голове покрывало и державшая в правой руке крест. Она, облокотившись на постамент при церковном здании, повелевает «Человеколюбию», представленному в образе женщины, поднять найденного на пути ребенка и отнести в основанный милосердием государыни дом. Вверху, кругом, видны слова Спасителя: «И вы живы будете» (Иоанн, гл. XI, ст. 19). Внизу медали за чертой было написано:

«Сентябрь 1-го дня 1763 г.», т. е. день учреждения Воспитательного дома. В день закладки здания, в ознаменование благотворения, было собрано 50 бедных невест и отдано с приданным замуж за ремесленников.

Строительство здания шло медленно, так как финансировалось на пожертвования. Левая часть построек была окончена через 3 года, но окончательно сдана в эксплуатацию в 1773 году, строительство главного здания завершилось только в 1780 г. Здесь уже была больница для «страждущих несчастно рожденных детей». В Воспитательном доме стала располагаться и Акушерская школа (не ранее 1767 г.). Госпиталь для бедных родильниц преследовал цели: дать беременным женщинам убежище и помощь при родах; спасти новорожденных детей от гибели в первые дни жизни. В Генеральном плане Воспитательного дома («Глава третья: О гофшпителе для бедных родильниц») примечательным является пункт 3: «Как дня разрешения беременной женщины точно узнать не можно, то каждой из них дозволить пробыть в сем госпитале неделю до родин, да две недели после родин, разве какой чрезвычайный случай больше того времени потребует». Родильницы могли оставаться неизвестными, что бы скрыть факт рождения внебрачного ребенка.

Прием младенцев в Воспитательный дом начался в день его закладки 21 апреля 1764 г. При-



нимаемые младенцы регистрировались, на ребенка надевался крест «с вырезанным номером, он осматривался лекарем и передавался кормилице или няньке. На руках кормилицы он находился до 2 лет, а затем передавался в общие покои» и воспитывался до 7 лет вместе с другими детьми. В этот день было принято 19 детей обоего пола, найденных незадолго до этого времени у разных приходских церквей Москвы. Двое первых младенцев были наречены августейшими именами: девочка Екатериною, а мальчик Павлом. В «Приносной книге» 1764 г. под 21 апреля записано: «№ 1. Екатерина, по крестном отце Алексеевна, найдена в приходе Богоявления, что в Елохове, ноября 24-го дня 1763 г. № 2 Павел, по крестном отце Петров, найден в Немецкой слободе у Денисовских бань того же апреля 8-го числа». Малютки вскоре умерли.

Первым опекуном Воспитательного дома был камергер Михаил Семенович Похвиснев. Его неутомимость, неослабный присмотр и благоразумные распоряжения способствовали успеху идеи И.И. Бецкого. 25 октября 1763 г. опекуном Воспитательного дома (до 2 апреля 1775 г.) назначен Богдан (Иван) Васильевич Умской. По преданию он считается сыном графа Разумовского и Елизаветы Петровны. Состоял писарем при князе Трубецком (отце И.И. Бецкого). Благодаря ему был «приобретен известный благодетель» Прокофий Акинфиевич Демидов. Б.В. Умский усердно заботился о порученных ему питомцах, стараясь улучшить помещения и их содержание, указывал на «великую духоту» от нечистот в здании и любовался воспитанниками, замечая, что «без пристрастия — иметь таких детей в их поступках, ласках и во всех обхождениях завидных и прилежных, а при том из себя видных, что и желать больше не можно»... Он трудился не за отличия, которых не получал, а из любви к делу. «...В том его усердие и горячность через десятилетие не погасли».

Уже в 1764 г. в дом было принято 523 ребенка. Несмотря на благие порывы условия жизни детей в Воспитательном доме были тяжелыми. В архивных документах того периода сохранились цифры: в 1767 г. из 1089 детей в живых осталось только 16. После этого было принято решение раздавать детей в зажиточные деревенские семьи по их желанию.

В 1767 г. для управления Воспитательным домом был назначен Опекунский совет в составе: Главный попечитель И.И. Бецкой, П.И. Вырубов, Б.В. Умской, князь А.М. Голицын, князь Гагарин. Опекунский совет управлял делами Воспитательного дома, некоторыми женскими, ремесленными и художественными училищами.

В 1771 г. при Воспитательном доме П.А. Демидовым (он пожертвовал на это 200 000 рублей) был учрежден Повивальный Родильный институт. В 1772 г. при посещении Воспитательного дома П.А. Демидову вручили золотую медаль и благодарственное свидетельство.

Детей в Воспитательном доме обучали грамоте, ремеслам; готовили из них учителей и учительниц, актеров. Мальчики, получив среднее образование, могли поступать на медицинский факультет университета, девочек обучали на акушерок и гувернанток. И.И. Бецкой учредил публичный театр с двумя труппами — русской и итальянской. Театр располагался в большом зале главного корпуса. После передачи театра Медоксу И.И. Бецкой настоял, что бы последний принял к себе на полное содержание и жалование питомцев обоего пола: для балетов 50 человек, для декламации 24 человека и для музыки 30 человек.

Во время войны 1812 г. в зданиях Воспитательного дома располагался госпиталь наполеоновской гвардии. Воспитательный дом проработал до 1917 года. До 1920 года в нем размещалась лаборатория Главного санитарного управления, а в помещении Повивального института в 1922 году был создан Центральный институт охраны материнства и младенчества. В 1940 году он был переименован в НИИ педиатрии и в 1945 году вошел в состав АМН СССР. В настоящее время в здании Московского Воспитательного дома располагается Военная академия им. Петра Великого, а в здании Опекунского совета — Российская академия медицинских наук [7].

15 мая 1770 г. по инициативе И.И. Бецкого был учрежден Петербургский Воспитательный дом по образцу московского. В обращении к Императрице он писал: «...надлежит для приносимых несчастно рождающихся младенцев учредить здесь, в Санкт-Петербурге, воспитательный дом, для которого за способное нахожу место на берегу Невы реки, что прежде именовался Смольный запасной двор, принадлежавшее, по цене ненадобное, к Воскресенскому Новодевичью монастырю, и потому об отдале оно под воспитательный дом всеподданнейше дерзаю просить Вашего императорского величества всемилостивейшего указа». Резолюция Екатерины: «Быть по сему: а на доброе начинание 5000 рублей возьмите из Кабинета» [9].

«По генеральному плану об учреждении Императорского Воспитательного Дома, начертанному сотрудником мудрой Императрицы Екатерины II в деле устройства благотворительных и воспитательных заведений, Иваном Ивановичем Бецким, предназначено было с открытием, в 1770 году в Санкт-Петербурге Воспитательного Дома,

учредить при нем госпиталь для неимущих родильниц. В учреждении этом Бецкой находил средство спасти новорожденных детей от гибели, к тем доставить более выгод Государству. За недостаточностью капитала открытие этого благотворительного учреждения, на содержание которого потребовалось от 1000 до 1200 руб. ежегодно, в то время не состоялось и было отложено впредь до поступления новых пожертвований» [13].

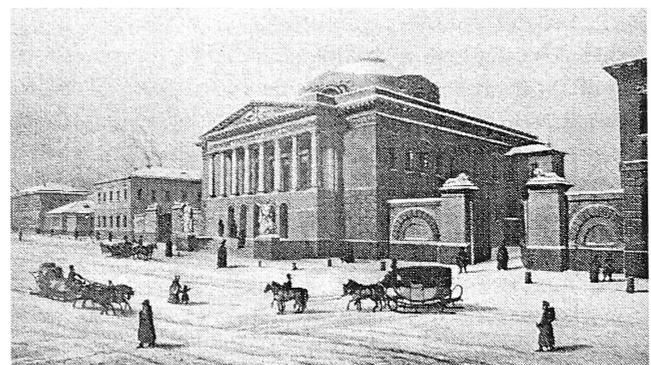
Опекунским Советом было опубликовано обращение: «не пожелает ли кто, один или многие купно, имея человеколюбивые сердца и склонные к соделанию благодеяния виму обществу, пожаловать сообща один раз навсегда такой капитал, чтобы указанные из оного проценты составляли потребное в год на содержание Госпиталя число процентных денег, надеясь несомненно, что за такое благодеяние приобретут они временное благополучие и вечное души спасение: ибо помилование таких несчастных приятнее паче всякие жертвы и приношения Господу Богу». В письме к Главному Попечителю Императорского Воспитательного Дома И.И. Бецкому дворянин П.А. Демидов изъявил готовность пожертвовать на это богоугодное учреждение капитал в 20000 руб. По получении этих денег в Санкт-Петербурге при Воспитательном Доме открылся родильный госпиталь на 20 кроватей. Над его входными дверями была установлена мраморная доска с надписью: «Госпиталь для родильниц, отварена человеколюбием Господина Прокофия Акинфиевича Демидова в 1 день Октября 1771 года» [13].

И.И. Бецкой в 1781 г. «препроводил в Опекунский Совет полученное им, будто бы от неизвестного лица» письмо, в котором предлагалось устройство училища для подготовки повивальных бабок: «При каком месте оное удобнее учредить, как при Ваших родильных госпиталях, уже издавна приносящих пользу Обществу с удовольствием, где преподаваемая теория может самую практику утверждаться и надежно производить искусство столь спасительное роду человеческому? Почему прошу покорно Вас меня уведомить, сколько потребно для сего заведения, во первых на покупку одинажды книг, инструментов, фантомов, восковых кукол и прочаго касающегося до совершенного обучения; во вторых, ежегодно на заплату (зарплату — *авт.*) искусным людям за обучение питомиц числом сколько надлежит, как в теории так и практике повивального искусства и акушерства с другими к тому принадлежащими частями врачевания родильниц и новорожденных и на прочее, что еще для усовершенствования сего училища потребно будет. По доставленному от Вас мне счис-

лению я непримилли немедленно, как заплатить за все единожды купленное, так и положить капитал для ежегодного на веки содержания» [13].

В 1784 г. Опекунский Совет, сделав расчеты «всех расходов, как единовременных, так и постоянных, необходимых для учреждения Повивального Училища» на полученное письмо, ответил неизвестному, что требуется выделение капитала в сумме 36115 руб. «Вся эта сумма, высчитанная Советом, была действительно получена 29 октября 1784 г. от неизвестного благотворителя, который, как оказалось позже, был никто другой как сам Бецкой; это видно из письма его членам Санкт-Петербургского Опекунского Совета от 2 мая 1784 г., в котором Бецкой предлагает перевести в Москву капитал, пожертвованный Демидовым на устройство родильного госпиталя, назвать Московский Родильный Госпиталь именем Демидова, переслать туда же мраморную доску, которая находилась на здании Петербургского Родильного Госпиталя и изъявляет вместе с тем желание принять на себя расходы по содержанию как Петербургского Родильного Госпиталя, так и учрежденного при нем Повивального Училища. Согласно предложению Бецкого, пожертвованные в 1771 году Демидовым 20 000 руб., сделавшиеся свободными, по Высочайшему повелению переведены в Московский Опекунский Совет с тем, чтобы 6% с них составляли штатную сумму на содержание Московского Родильного Госпиталя. Вместе с тем последовало Высочайшее повеление «о переводе мраморной доски... Для окончательного устройства Петербургского Повивального Училища и преподавания в нем воспитанницам повивального искусства приглашен был из заграницы акушер Моренгейм, а из Страсбурга, Вены, Флоренции и Болоньи получены необходимые рисунки, так что в 1784 г. повивальное училище осуществилось» [13].

И.И. Бецкой был близок к Екатерине II, пользовался особой милостью и долгое время состоял ее чтецом. Это подтверждают ее письма к мадам





Жоффрен: «По воскресеньям и праздникам я хожу к обедне, а в другие дни выхожу в приемную комнату, где обыкновенно дожидается меня целая толпа людей; поговорив с ними полчаса или три четверти, сажусь за стол, а по выходе из-за него является гадкий генерал (Бецкой) для моего научения, берет книгу, а я свою работу. Наше чтение ... продолжается до пяти часов с половиной... Не сердитесь на генерала, которого вы так браните: действительно, он страшно занят не только служебными делами, но еще множеством новых учреждений и проектов...». Известно, что И.И. Бецкой некоторое время стоял во главе Академии Художеств в качестве ее президента и продолжал управлять Канцелярией Строений. Ему обязан Петербург своей гранитной набережной и решеткой Летнего сада. За свои труды он был награжден чином Действительного Статского Советника (1767 г.), орденами Св. Андрея Первозванного (1768 г.) и Владимира 1 ст. (1782 г.) и выбитой в его честь медалью (1772 г.).

Деятельность И.И. Бецкого неоднократно подвергалась осуждению и насмешкам. Некоторым чиновникам и знатным русским людям не нравилось пристрастие к иностранному, многое в его проектах находили несерьезным, мелочным, бьющим на внешность. Однако за ним остается великая заслуга: он первым в России явился поборником всеобщего образования, содействовал распространению грамотности в народе и женскому образованию. И.И. Бецкой возмущался тем, что мужчины препятствуют женскому образованию, считал необходимым, чтобы «все девушки не только обучались читать и писать, но имели бы и разум, просвещенный различными знаниями, для гражданской жизни полезными» [10]. Важнейшую роль в воспитании детей он отводил женщинам: «За первое предводительство, оказанное нам, как на свет вышли, за первую помощь и сбережение, за пер-

вое пропитание, за первые наставления и за первую дружбу, которой в жизни своей пользуемся, кому одолжены? Одному женскому полу» [10].

И.И. Бецкой не был женат. Человек самостоятельный, не честолюбивый, он больше всего думал о благе Отечества. В то время как фавориты Екатерины II составляли громадные состояния, он был сравнительно небогат, однако значительные средства тратил на дела благотворительности. С виду холодный и суровый, он был приветлив и добр. Очень любознательный, он находил время, чтобы заниматься разведением шелковичных червей и искусственным высиживанием цыплят. В частной жизни И.И. Бецкой был крайне воздержан и вел уединенный образ жизни. Под конец жизни он ослеп и был разбит параличом. Большую часть своего состояния он оставил своей «воспитаннице» Анастасии Ивановне Соколовой.

Иван Иванович Бецкой скончался 31 августа 1795 г. и был погребен в Александро-Невской лавре, в Благовещенской церкви (Предел Благовещенской усыпальницы). «*Quod aevo promeruit, aeternae obtinuit*» — «Что заслужил в своих полезных днях, да будет памятник и в поздних то веках» — эпитафия на могиле И.И. Бецкого над двумя рельефами медали, поднесенной ему Сенатом «За любовь к Отечеству» (авторы И. Иегер, К.А. Леберехт и И.Б. Гасс). На первом — погрудный портрет И.И. Бецкого, знаменитого деятеля русского Просвещения, прославившегося своими филантропическими начинаниями. На втором — аллегорическое повествование о разносторонней деятельности, которая заслужила И.И. Бецкому благодарность современников. Красноречивы сами аллегии, помещенные на фоне изображения фасадов зданий Московского Воспитательного дома, Академии художеств, Петербургского Воспитательного дома — аист, слон, обелиск с фигурами парящих гениев и женщина под покрывалом и детьми [1]. Н.М. Максимович-Амбодик так разъяснял это аллегорическое повествование: «Аист или Стерк ... означает благочестие, кротость, любовь, почитание к родителям и благодарность ... Слон означает вечность, иногда высочайшую власть ... триумфы и прочие. Благочестие изображается в виде сидящей жены, покрытой длинным покрывалом, у ног ее сидящие малые дети ... Художество или искусство вообще представляются гениями или крылатыми младенцами ... иногда с разными лежащими у ног искусственными орудиями...» [2]. Изображение И.И. Бецкого запечатлено на памятнике Екатерине II в Санкт-Петербурге (сидящим рядом с князем А.А. Безбородко) и на памятнике «Тысячелетие России» в Великом Новгороде (автор М.О. Микешин).

Литература

1. Александро-Невская Лавра. Архитектурный ансамбль и памятники некрополей. – Л.: Художник РСФСР, 1986. – С. 76–77.
2. *Амбодик Н.М.* Эмблемы и символы, избранные, Российский, латинский, французский, немецкий и английский языки переложены. – СПб., 1788.
3. Генеральное учреждение о воспитании обою пола юношества. – СПб., 1764.
4. *Зощкин И.А., Почкиев И.И.* Екатерининские орлы. – М.: Мысль, 1996.
5. *Кизеветтер А.А.* Исторические очерки. – М., 1912.
6. Краткое наставление, выбранное из лучших Авторов с некоторыми физическими примечаниями о воспитании детей от рождения их до юношества. – СПб. При Шляхетском Сухопутном Кадетском Корпусе. 1766.
7. *Нухахов Б.Ш. и др.* Медицина и милосердие Москвы в зеркале столетий (к 850-летию столицы России). – М., 1997.
8. Полное собрание законов Российской империи. – СПб., 1830, т. XVI. – С. 128.
9. Полное собрание законов Российской империи. – СПб., т. XIX. – С. 30.
10. Полное собрание законов Российской империи. – СПб., 1830, т. XVIII. – С. 309–310.
11. *Соловьев С.М.* Сочинения. Книга XIII. – М.: Мысль. – 1994. – С. 224.
12. *Соловьев С.М.* Сочинения. Книга XVIII. Работы разных лет. – М.: Мысль, 1995. – С. 475–476.
13. Столетие Родовспомогательного заведения Императорского Санкт-Петербургского Воспитательного дома. Исторический очерк. – СПб., 1872.
14. Устав Воспитательного дома для приносных детей. – СПб. – 1763.
15. Устав Императорского Шляхетского Сухопутного Кадетского Корпуса, учрежденного в Санкт-Петербурге для воспитания и обучения благородного российского юношества. – СПб. При Шляхетском Сухопутном Кадетском Корпусе. 1766.
16. Устав воспитания двух сот благородных девиц, учрежденного ее величеством государынею императрицею Екатериной второю... СПб. Императорская Академия Наук. 1768.
17. Учреждение Императорского Воспитательного дома и гошпиталя для бедных родильниц в столичном городе Москве. Часть 1. – СПб. Императорская Академия Наук. 1763.
18. Учреждение особого училища при Воскресенском Новодевичьем монастыре для воспитания малолетних девушек. – СПб. Императорская Академия Наук. 1769.
19. *Федорченко В.* Российская империя в лицах. Императорский дом. Выдающиеся сановники. Т. 1. Красноярск: Бонус, М.: Олма-пресс, 2001.



ПРОФЕССОР ЛЕОНИД АНДРЕЕВИЧ СУСЛОПАРОВ:

11.02.1933–20.03.2004

Леонид Андреевич родился 11 февраля 1933 г. в Кировской области в семье рабочего. Во время войны семья переехала в г. Киров, где он закончил 7 классов. В трудные послевоенные годы, в 1948 году, он поступил в Медицинское училище (прежнее название фельдшерско-акушерской школы) и в 1952 году закончил его с отличием.

В этом же году поступил в I Ленинградский медицинский институт имени академика И.П. Павлова. Еще в институте Леонид Андреевич активно занимался научной работой на кафедрах общей хирургии и физиологии, приобретал навыки общения с пациентами, ассистировал на операциях. Отличные знания предмета и активная работа в клиниках позволили сразу после окончания института поступить в клиническую ординатуру по специальности «акушерство и гинекология» на кафедру акушерства и гинекологии I ЛМИ, где он учился с 1958 по 1960 годы. Получив диплом с отличием и специальность акушера-гинеколога, он вернулся в Киров и работал сначала врачом-ординатором, а затем главным врачом родильного дома. Работая в практическом акушерстве, Леонид Андреевич продолжал научные исследования. Не прерывая связи с учителями, он в 1965 г. поступил в заочную аспирантуру на кафедру акушерства и гинекологии Ленинградского санитарно-гигиенического медицинского института. Для работы над кандидатской диссертацией Леонид Андреевич вернулся в Ленинград и с 1967 по 1971 год работал сначала врачом, а затем младшим научным сотрудником Института акушерства и гинекологии АМН СССР в Ленинграде.

В 1969 году успешно защитил кандидатскую диссертацию на тему: «Состояние некоторых показателей свертывающей и противосвертывающей систем крови у беременных, рожениц и родильниц с артериальной гипотонией».

С 1971 года работал ассистентом кафедры акушерства и гинекологии Ленинградского санитарно-гигиенического медицинского института.

Леонид Андреевич любил работать со студентами, старался вызвать интерес и привить любовь к профессии врача, при обучении студентов уделял много внимания деонтологии, отношениям между врачом и пациентами, коллегами. Его лекции и занятия со студентами являлись яркими и неординарными.

Докторскую диссертацию Леонид Андреевич защитил в 1981 году на тему: «Основные физиологические механизмы маточного гемостаза в родах; принципы профилактики и методы ранней диагностики их нарушений». После получения ученой степени доктора медицинских наук прошел избрание по конкурсу на должность заведующего кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического факультета Пермского государственного медицинского института, где работал до 1985 года.

В 1985 году вновь возвратился в Ленинградский санитарно-гигиенический институт. С 1985 года до 1999 года заведовал кафедрой

рой акушерства и гинекологии Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова и до последних дней жизни работал профессором кафедры.

Научная деятельность профессора Л.А. Суслопарова имела несколько ярких актуальных направлений, одним из которых была разработка новой оригинальной концепции механизма гемостаза матки в родах. Большое значение в гемостазе он придавал мощным тканевым активаторам тромбообразования плаценты и децидуальной оболочки.

В последние годы совместно с сотрудниками кафедры занимался внедрением эффективных методов лечения в акушерской и гинекологической клинике.

Леонид Андреевич разрабатывал научно-практические подходы к проблеме ювенильного акушерства. Он является автором монографии «Основы ювенильного акушерства». Возглавляя кафедру медико-профилактического факультета, активно сотрудничал с гигиенистами и изучал экологические, медико-социальные проблемы репродуктивного здоровья женщин.

В гинекологии многие годы профессор Л.А. Суслопаров занимался разработкой новых и совершенствованием известных методов оперативного лечения опущений и выпадений половых органов у женщин. Леонид Андреевич умел и любил лечить. Был талантливейшим врачом.

Обладея потрясающей интуицией, огромным врачебным опытом оказывал помощь и спасал жизни и судьбы пациенток. В отношениях с пациентками свято чтит главную заповедь Гиппократов — «Не навреди!»

Леонид Андреевич был Учителем с большой буквы!

Он умел и любил учить, был педагогом, по сути, и образу своей жизни. Он создал научные направления, которые продолжают его ученики. Под его руководством защищено 15 кандидатских диссертаций и 1 докторская диссертация, и планируются к защите 2 докторских диссертации.

Профессор Л.А. Суслопаров является автором 170 печатных работ, монографии и справочника по гинекологии, 13 рационализаторских предложений. Он был главным редактором «Справочника новейшей гинекологии», который был издан при жизни Леонида Андреевича.

Профессор Л.А. Суслопаров воспитал плеяду учеников, продолжающих дело его жизни. Мы постараемся быть достойными памяти нашего Учителя.

Вечная ему память и вечный покой.

Коллектив кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Санкт-Петербургской государственной медицинской академии имени И.И. Мечникова, коллеги, друзья



СИСТЕМАТИЗИРОВАННЫЙ ПОРЯДКОВЫЙ УКАЗАТЕЛЬ СТАТЕЙ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В ЖУРНАЛЕ «ЖУРНАЛЪ АКУШЕРСТВА И ЖЕНСКИХЪ БОЛѢЗНЕЙ®» (том LIII, 2004 год)

I. Актуальные проблемы здравоохранения

1. *Айламазян Э.К., Лапина Е.А., Кветной И.М.* «Старение» плаценты. Вып. 2. Стр. 4–10.

2. *Айламазян Э.К., Цвелев Ю.В.* От императорского повивального института до первого академического института акушерства и гинекологии России. Вып. 1. Стр. 4–10.

3. *Айламазян Э.К., Репина М.А., Тарасова М.А., Коган И.Ю.* Материнская смертность в Северо-Западном регионе Российской Федерации: причины, пути снижения. Вып. 4. Стр. 3–10.

4. *Беспалова Ж.В., Волков Н.И., Кулаков В.И.* Ранняя диагностика наружного генитального эндометриоза у женщин с бесплодием. Вып. 2. Стр. 11–15.

5. *Костючек Д.Ф., Аничков Н.М., Печеникова В.А.* Аденомиоз как факультативный фактор риска рака матки. Вып. 4. Стр. 11–18.

II. Дискуссии

6. *Айламазян Э.К., Цвелев Ю.В.* Медицинская этика, деонтология и юридическое право в работе акушера-гинеколога. Вып. 1. Стр. 111–115.

7. *Атласов В.О., Комаревцева Л.Н.* О юридической ответственности акушеров-гинекологов за профессиональные правонарушения. Вып. 4. Стр. 82–85.

8. *Баласаян В.Г., Микиртичан Г.Л.* Особенности медицинской этики в детской гинекологии. Вып. 1. Стр. 116–122.

9. *Балло А.М.* Права пациентов и ответственность врачей — взгляд юриста. Вып. 1. Стр. 123–126.

10. *Сироткина А.А.* Регулирование отношений по оказанию медицинских услуг: практические проблемы и способы их решения. Вып. 2. Стр. 78–83.

11. *Филимонов С.В.* Взгляды представителей различных религиозных конфессий на вопросы контрацепции и супружеские отношения. Вып. 2. Стр. 84–88.

12. *Филимонов С.В., Микиртичан Г.Л.* Отношение врачей и населения к проблеме аборта и статуса эмбриона. Вып. 3. Стр. 47–51.

13. *Харченко Т.В., Мурзакматов М.А.* Морально-этические проблемы эмбриологии и перинатальной медицины. Взгляд врача. Вып. 3. Стр. 2–46.

III. Из истории медицины

14. *Абашин В.Г., Цвелев Ю.В.* Учредитель «Воспитательных домов для приносных детей и гофшпиталей для бедных родильниц» (К 300-летию со дня рождения Ивана Ивановича Бецкого). Вып. 4. Стр. 86–92.

15. *Кальченко А.П., Цвелев Ю.В., Абашин В.Г.* К истории высшего медицинского образования женщин в России. Вып. 3. Стр. 55–59.

16. *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). Вып. 2. Стр. 72–77.

17. *Цвелев Ю.В., Абашин В.Г., Кальченко А.П.* «О порядочном учреждении бабичьева дела в пользу общества» (К 250-летию Указа Правительствующего Сената). Вып. 1. Стр. 127–133.

IV. Казуистика

18. *Субботин В.М., Давидов М.И.* Редкие осложнения внутриматочной контрацепции с формированием инородных тел брюшной полости и мочевого пузыря. Вып. 4. Стр. 93–95.

V. Клинические лекции

19. *Беженарь В.Ф., Цвелев Ю.В., Левшанков А.И., Каплун И.Б., Шеголеев А.В., Кандыба Д.В., Савелло А.В.* Тромбоэмболические осложнения в акушерско-гинекологической практике. Вып. 1. Стр. 55–72.

20. *Вахарловский В.Г., Кошелева Н.Г., Айламазян Э.К., Баранов В.С.* Фармакологические и другие проблемы медико-генетического консультирования беременных. Вып. 3. Стр. 28–33.

21. Коган И.Ю., Полянин А.А., Мясникова М.О., Тарасова М.А., Солнцева И.А. Мастопатия (фиброзно-кистозная болезнь): диагностические подходы. Вып. 2. Стр. 60–65.

22. Минкевич К.В., Яковлев В.Г., Кучерявенко А.Н. Подходы к диагностике и консервативному лечению папилломавирусной инфекции. Вып. 4. Стр. 62–68.

23. Потин В.В. Волны гонадотропинов и диагностика гормональной недостаточности яичников. Вып. 1. Стр. 73–77.

24. Тарасова М.А., Ярмолинская М.И. Диагностика и лечение дисфункциональных маточных кровотечений в перименопаузе. Вып. 1. Стр. 78–81.

VI. Некролог

25. Профессор Леонид Андреевич Суслопаров. Вып. 4. Стр. 100–101.

VII. Обзоры

26. Арутюнян А.В., Керкешко Г.О., Степанов М.Г., Корневский А.В., Айламазян Э.К. Роль биогенных аминов в гипоталамической регуляции репродуктивной функции. Вып. 1. Стр. 98–106.

27. Баранов В.С. Некоторые исторические, практические и научные аспекты пренатальной диагностики в Санкт-Петербурге. Вып. 1. Стр. 82–89.

28. Зазерская И.Е., Кузнецова Л.В. Заместительная гормональная терапия в профилактике и лечении постменопаузального остеопороза. Вып. 4. Стр. 69–75.

29. Кондрина Е.Ф., Пономаренко Г.И. Лазеротерапия хронических воспалительных заболеваний придатков матки. Вып. 4. Стр. 76–81.

30. Павлов О.В., Сельков С.А. Иммунология репродукции: старые догмы и новые представления. Вып. 1. Стр. 89–97.

31. Плеханов А.Н., Абашии В.Г. Использование различных доступов для выполнения гистерэктомии в современной гинекологической практике. Вып. 2. Стр. 66–71.

32. Шипицына Е.В., Бабкина К.А., Оржесковская Е.А., Савичева А.М. Папилломавирусная инфекция: факторы риска цервикальной неопластической прогрессии. Вып. 3. Стр. 34–41.

33. Юренева С.В. Остеопротегерин и его лиганды в регуляции костной резорбции: экспериментальные и клинические аспекты применения при эстрогендефицитных состояниях. Вып. 1. Стр. 107–110.

VIII. Оригинальные исследования

34. Айламазян Э.К., Савицкий Г.А., Ницури Д.А., Седнев О.В., Зиятдинова Г.М. Симптом недер-

жания мочи при напряжении: проблемы патогенеза, дифференциального диагноза и терапии. Вып. 1. Стр. 11–15.

35. Андреева А.А., Тумасова Ж.И., Додхоев Д.С. Особенности гемодинамики и активность сердечного изофермента креатинкиназы у новорожденных с задержкой внутриутробного развития. Вып. 3. Стр. 18–22.

36. Аржанова О.И., Кошелева Н.Г. Этиопатогенез невынашивания беременности. Вып. 1. Стр. 37–41.

37. Бурмистров О.С., Опарина Т.И., Арутюнян А.В. Изменение чувствительности белков сыворотки крови к окислению при беременности. Вып. 3. Стр. 11–13.

38. Волкова Н.И. Здоровье женщин в перименопаузе. Теория и практика. Вып. 2. Стр. 54–59.

39. Евсюкова И.И. Патогенез перинатальной патологии у новорожденных детей, развивавшихся в условиях хронической гипоксии при плацентарной недостаточности. Вып. 2. Стр. 26–29.

40. Зайнулина М.С. К вопросу о патогенетических механизмах преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты. Вып. 4. Стр. 19–25.

41. Константинова Н.Н., Павлова Н.Г. Развитие представлений об универсальных гемодинамических реакциях в функциональной системе мать-плацента-плод. Вып. 1. Стр. 27–30.

42. Корсак В.С. Ог опытов с искусственным оплодотворением кроликов до вспомогательных репродуктивных технологий. Вып. 1. Стр. 31–36.

43. Корхов В.В., Лесик Е.А., Петросян М.А. Исследование и поиск новых гестагенных препаратов для применения их в акушерстве и гинекологии. Вып. 2. Стр. 16–19.

44. Кошелева Н.Г., Зубжицкая Л.Б., Аржанова О.И., Тышкевич О.В., Громыко Ю.Л., Шляхтенко Т.Н., Плужникова Т.А., Кузнецова Л.А., Плеснева С.А., Шпаков А.О., Омелянюк Е.В., Болотских В.М., Перцева М.Н. Влияние релаксина и инсулина на активность аденيلاتциклазы в миометрии беременных с сахарным диабетом I типа. Вып. 2. Стр. 33–38.

45. Лятошинская П.В., Кира Е.Ф., Беженарь В.Ф., Новожилова А.П. Нарушение ультраструктуры эндосальпинкса как причина бесплодия при дистальной окклюзии маточных труб. Вып. 1. Стр. 42–48.

46. Малаховская Е.А., Зайнулина М.С. Доноры оксида азота в терапии гестоза: влияние на состояние эндотелия и гемодинамику в функциональной системе мать-плацента-плод. Вып. 4. Стр. 42–46.

47. Морозова А.В., Матыенко И.В., Новикова Л.Н. Частота инфицирования и заболеваемость

**АЛФАВИТНЫЙ ИМЕННОЙ УКАЗАТЕЛЬ
(ТОМ LIII, 2004 ГОД)
(ссылки даны на систематизированный порядковый
указатель)**

- Абашин В.Г. 14, 15, 17, 31
Абрамченко В.В. 51
Айламазян Э.К. 1, 2, 3, 20, 26, 34, 51, 64
Андреева А.А. 35
Аничков Н.М. 5
Аржанова О.Н. 36, 44
Арутюнян А.В. 26, 37
Атласов В.О. 7
- Бабкина К.А.** 32, 62
Баласанян В.Г. 8
Балло А.М. 9
Баранов В.С. 20, 27
Башмакова М.А. 54, 55
Беженарь В.Ф. 19, 45, 64, 65
Берлев И.В. 65
Беспалова Ж.В. 4
Болотских В.М. 44
Бурмистров О.С., 37
- Вахарловский В.Г.** 20
Волков Н.И. 4
Волкова Н.И. 38
- Гордеев Н.А. 59
Громыко Ю.Л. 44
- Давидов М.И. 18
Джемлиханова Л.Х. 56
Додхоев Д.С. 35
- Евсюкова И.И. 39
- Жигулина Г.А.** 16
- Зазерская И.Е. 28
Зайнулина М.С. 40, 46
Запертова Е.Ю. 52
Зациорская С.Л. 55
Зиятдинова Г.М. 34
Зубжицкая Л.Б. 44
- Кальченко А.П.** 15, 17
Кандыба Д.В. 19
Каплун И.Б., 19
Кветной И.М. 1
Керкешко Г.О. 26
Кира Е.Ф. 45
Коган И.Ю. 3, 21
Колчина В.А. 53
Комаревцева Л.Н. 7
- Кондрина Е.Ф. 29
Константинова Н.Н. 41
Кореневский А.В. 26
Корсак В.С. 42
Корхов В.В. 43
Костючек Д.Ф. 5, 16, 49
Кошелева Н.Г. 20, 36, 44
Крапивина Е.Г. 53
Кузнецова Л.А. 28, 44
Кулаков В.И. 4
Кучерявенко А.Н. 22
- Лапина Е.А. 1
Левшанков А.И. 19
Лесик Е.А. 43
Лятошинская П.В. 45
- Малаховская Е.А.** 46
Маркин С.А. 64
Мартикайнен З.М. 55
Матыенко И.В. 47
Микая Н.А. 62
Микиртичан Г.Л. 8, 12
Минкевич К.В. 22
Мирошниченко М.Г. 16
Михайлюк Г.И. 58
Михнина Е.А. 50
Морозова А.В. 47
Мурашко М.А. 48
Мурзакматов М.А. 13
Мясникова М.О. 21
- Наджарян И.Г.** 49
Ниаури Д.А. 34, 56
Новикова Л.Н. 47, 55
Новожилова А.П. 45
- Омельянюк Е.В.** 44
Опарина Т.И. 37, 57
Оржесковская Е.А. 32, 62
Орлова О.О. 50, 62
Осепайшвили М.Н. 51
- Павлов О.В.** 30
Павлова Н.Г. 41, 56
Перцева М.Н. 44
Петросян М.А. 43
Печеникова В.А. 5
Плеснева С.А. 44
Плеханов А.Н. 31
Плужникова Т.А. 44
Полянин А.А. 21, 63
- Пономаренко Г.Н. 29
Потин В.В. 23
- Радзинский В.Е.** 52
Репина М.А. 3, 53
Рыбина Е.В. 55
- Савелло А.В.** 19
Савицкий Г.А. 34
Савичева А.М. 32, 54, 55, 62, 63
Сафронова М.М. 61
Седнев О.В. 34
Сельков С.А. 30
Семенов И.А. 56
Сироткина А.А. 10
Солнцева И.А. 21
Спивак Д.Л. 51
Стамбулова О.А. 53
Степанов М.Г. 26
Субботин В.М. 18
- Тарасова М.А.** 3, 21, 24
Третьякова М.Б. 57
Тумасова Ж.Н. 35
Тышкевич О.В. 44
- Ульрих Е.А. 58
Урманчеева А.Ф. 58
- Филимонов С.В.** 11, 12
Фоменко Б.А. 57
- Хаджиева Э.Д.** 59
Харченко Т.В.13
- Цвелев Ю.В.** 2, 6, 14, 15, 17, 19, 64, 65
- Шаповалова Е.А.** 60
Шарова Л.Е. 61
Шипицына Е.В. 32, 62, 63
Ширшова Н.Ю. 63
Шляхтенко Т.Н. 44
Шпаков А.О. 44
- Щеголев А.В.** 19
- Юренева С.В.** 33
Юркова И.К. 62
- Яковлев В.Г.** 22
Ярмолинская М.И. 24

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

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 биообъектами 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) 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;

3) название отдела (отделения) и учреждения, в котором выполнялась данная работа;

4) отказы от каких-либо прав, если таковые имеются;

5) информацию о предшествовавших или повторных публикациях или о представлении в другой журнал любой части этой работы (см. выше);

6) заявление о финансовых или других взаимоотношениях, которые могут привести к «конфликту интересов» (см. ниже);

7) заявление о том, что статья прочитана и одобрена всеми авторами, что все требования к авторству соблюдены (см. «Единые требования...») и что все авторы уверены, что рукопись отражает действительно проделанную работу;

8) имя, адрес 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 и экспертное заключение о возможности опубликования в открытой печати.

Формат и структура статей. Заглавие должно быть кратким (не более 120 знаков), точно отражающим содержание статьи. Под заглавием помещаются инициалы и фамилии авторов, затем указываются полное название учреждения, город.

Перед текстом статьи помещаются **резюме (до 400 знаков)**. Резюме не требуется при публикации рецензий, отчетов о конференциях. 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 и ключевые слова на английском языке. Для оригинальных исследований — введение, методика, результаты исследования, обсуждение результатов, литература, резюме и ключевые слова 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.

Объем рукописей. Объем рукописи обзора не должен превышать 25 стр 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 стр машинописного текста; кратких сообщений (писем в редакцию) — 7 стр; отчетов о конференциях — 3 стр; рецензий на книги — 3 стр.

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

Иллюстрации и таблицы. Число рисунков не должно превышать 5. Фотоснимки должны быть отпечатаны на белой глянцевой бумаге, присылаются в двух экземплярах, один из них без надписей и цифр. На обороте рисунков необходимо указать карандашом фамилии авторов и статьи. В подписях под рисунками должны быть сделаны объяснения значений всех кривых, букв, цифр и прочих условных обозначений на рус-

ском языке. **Все графы в таблицах должны иметь заголовки.** Сокращения слов в таблицах не допускаются. Повторять одни и те же данные в тексте, на рисунках и в таблицах не следует. Рисунки, схемы, фотографии должны быть представлены в расчете на печать в черно-белом виде или уровнями серого в точечных форматах *tif* (300–600 dpi), *bmp*, или в векторных форматах *Word for Windows (wmf)*, *Corel Draw (cdr)*. При оформлении графических материалов учитывайте размеры печатного поля Журнала. Масштаб 1:1.

Литература. Список литературы должен представлять полное библиографическое описание цитируемых работ в соответствии с *ГОСТом 7.1-2000*. Если число авторов превышает четыре, приводятся первые три, затем пишется и др. Фамилии и инициалы авторов в пристатейном списке приводятся в алфавитном порядке, сначала русского, затем латинского алфавита. Сокращения для обозначения тома — Т., для номера — №, для страниц — С. В англоязычном варианте: том — Vol., номер — N, страницы — P.

Статья: полное название статьи, знак //, стандартное сокращенное название журнала, год, том, номер, первая и последняя страницы. Например: Айламазян Э.К., Лапина Е.А., Кветной И.М. «Старение» плаценты // Ж. акуш. жен. болезн. — 2004. — Т. LIII, Вып. 2. — С. 4–10.

Монография, руководство: авторы, название книги, место издания, издательство, год. Например: Шабанов П.Д. Руководство по наркологии. СПб.: Лань, 1999.

Глава в книге: авторы, полное название главы из цитируемой книги, знак //, автор и название книги, знак /, фамилии редакторов, место издания, издательство, год, первая и последняя страницы. Например: Лебелев А.А. Поведенческие эффекты алапгида // 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. Цитируемые источники должны соответствовать списку литературы.

Рецензирование. Статьи, поступившие в редакцию, обязательно рецензируются. Если у рецензента возникают вопросы, то статья с комментариями рецензента возвращается авторам. Датой поступления статьи считается дата получения редакцией окончательного варианта статьи. Редакция оставляет за собой право внесения редакторских изменений в текст, не искажающих смысла статьи (литературная и технологическая правка).

Авторское право. Авторское право на конкретную статью принадлежит авторам статьи. Авторский гонорар за публикации статей в Журнале не выплачивается. За издательством остается право на оформление, издание и распространение Журнала. При перепечатке статьи или ее части ссылка на Журнал обязательна.

При представлении рукописи в Журнал авторы несут ответственность за раскрытие своих финансовых и других конфликтных интересов, способ-

ных 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: ООО «Издательство Н-Л», редакция журнала «Журнал акушерства и женских болезней», Автовокская ул., 17 (офис 5А), Санкт-Петербург, 198152.

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

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-

Генеральный директор ООО «Издательство Н-Л»



И.Г. Родин

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

Ф.И.О. _____
 Место работы _____
 Адрес работы (почтовый индекс, адрес) _____
 Рабочий телефон (код города, номер) _____
 Прошу оформить подписку на следующие издания:

Наименование издания	Цена руб.	Кол-во экз.
Справочник акушера-гинеколога. 3-е издание. Под ред. Э.К. Айламазяна	150,0	
Исследования молочных желез в практике акушера-гинеколога. Пособие для врачей. Под ред. Э.К. Айламазяна	44,0	
Лекции по фундаментальной и клинической онкологии. Под ред. В.М. Моисеенко, К.П. Хансона, А.Ф. Урманчеевой	660,0	
Рак у пожилых. Под ред. В.Н. Анисимова, В.М. Моисеенко, К.П. Хансона	440,0	
Молекулярная фармакология антигипоксантов. И.В. Зарубина, П.Д. Шабанов	440,0	
Методические материалы по диагностике, лечению и профилактике наиболее распространенных инфекций, передаваемых половым путем: Науч.-практ. пособие. А.М. Савичева, Е.В. Соколовский, М. Домейка и др.	132,0	
Пренатальная диагностика в акушерстве: современное состояние, методы, перспективы: Метод. пособие. В.С. Баранов, Т.В. Кузнецова, В.Г. Вахарловский	99,0	
Эндометриозная болезнь. В.П. Баскаков, Ю.В. Цвелев, Е.Ф. Кира	220,0	
Внутриматочная искусственная инсеминация. Донорство спермы: Метод. пособие. В.С. Корсак, В.Г. Вахарловский, Э.В. Исакова и др.	44,0	
Гормональная и иммуноориентированная терапия генитального эндометриоза: Метод. пособие. В.С. Корсак, С.А. Сельков, М.А. Тарасова	44,0	
Диагностика и лечение опухолей яичника: Пособие для врачей. А. Ф. Урманчеева, Г. Ф. Кутушева	44,0	
Железодефицитная анемия беременных: Пособие для врачей. А.А. Полянин, М.А. Тарасова, О.Н. Аржанова, и др.	44,0	
Кольпоскопия: Учеб. пособие. Э.К. Айламазян, О.О. Орлова, Е.А. Михнина	44,0	
Невынашивание беременности. Этиопатогенез, диагностика, клиника и лечение: Учеб. пособие. Н.Г. Кошелева, О.Н. Аржанова, Т.А. Плужникова и др.	66,0	
Оценка кардиотокограммы при беременности и в родах: Пособие для врачей. А.А. Полянин, И.Ю. Коган, Н.Г. Павлова	44,0	
Подготовка пациентов и порядок проведения экстракорпорального оплодотворения. Ведение ранних сроков беременности после ЭКО: Метод. рекомендации. В.С. Корсак, Э.В. Исакова, Б.А. Каменецкий, А.А. Кирсанов	44,0	
Прولاпс тазовых органов у женщин. Пособие для врачей. М. Ю. Коршунов, Е. И. Сазыкина	44,0	
Репродуктивное здоровье женщины в спорте: Пособие для врачей. Э.К. Айламазян, Д.А. Ниаури, Т.А. Евдокимова и др.	44,0	
Стрессовое недержание мочи у женщин. Пособие для врачей. М.Ю. Коршунов, И.В. Кузьмин, Е.И. Сазыкина	44,0	
Хламидийная инфекция в акушерстве и гинекологии (диагностика, клиника, лечение): Метод. пособие. А.М. Савичева, М.А. Башмакова, Н.Г. Кошелева и др.	44,0	
Эндотелиальная дисфункция при гестозе. Патогенез, генетическая предрасположенность, диагностика и профилактика. Метод. пособие. Е.В. Мозговая, О.В. Мальшева, Т.Э. Ивашенко и др.	44,0	

Оплата заказа произведена почтовым/банковским переводом № _____ от _____ на сумму (прописью) _____

Копию документа об оплате прилагаю.

Порядок подписки на книги

1. Переведите в адрес редакции соответствующую сумму почтовым/банковским переводом: 198152, Санкт-Петербург, Автовская ул., 17 (офис 5А), ООО «Издательство Н-Л».

Назначение перевода: Подписка на книги (Буровой М.В.).

2. Заполните купон и вместе с квитанцией почтового/банковского перевода перешлите в адрес редакции.

Минимальная сумма подписки — 100 руб.

Отдел распространения: (812) 184-97-51(50) e-mail: nl@n-l.ru

Министерство связи
Российской Федерации

N _____
(по реестру ф. 10)

N _____
(по реестру ф. 11)

Прием

Наименование предприятия к - гербовая печать	Календ. шт. места выдачи	№ по ф. 5	Сумма, вид услуги, подпись оператора
---	-----------------------------	--------------	---

ПОЧТОВЫЙ ПЕРЕВОД на 880 руб. 00 коп.

Восемьсот восемьдесят рублей 00 копеек

(рубли прописью, копейки цифрами)

Куда 198152, Санкт-Петербург, Автовская ул., 17, оф. 5А

Кому ООО «Издательство Н-Л» ИНН 780 611 8561 КПП 780601001
Р/с 40702810855240160863 в Красносельском ОСБ № 1892
Северо-западного банка Сбербанка РФ в Санкт-Петербурге
К/с 30101810500000000653, БИК 044030653

От кого Иванова Ивана Ивановича

Адрес 149918, Московская обл.,
Петровский р-н, с. Петровка,
ул. Ленина, 52, кв. 1

(шифр и подпись)

Линия _____ отреза _____

Министерство связи
Российской Федерации

ТАЛОН

к почтовому переводу
на 880 руб. 00 коп.

От кого
Иванова
Ивана Ивановича

Адрес
149918, Московская обл.,
Петровский р-н, с. Петровка,
ул. Ленина, 52, кв. 1

Министерство связи
Российской Федерации

N _____
(по реестру ф. 10)

ИЗВЕЩЕНИЕ
о почтовом переводе № _____
(по тетр. ф. 5)

На 880 руб. 00 коп.

Куда 198152, Санкт-Петербург,
Автовская ул., 17, оф. 5А

Кому ООО «Издательство Н-Л»
ИНН 7806118561 КПП 780601001
Р/с 40702810855240160863
в Красносельском ОСБ № 1892
Северо-западного банка Сбер-
банка РФ в Санкт-Петербурге
К/с 30101810500000000653,
БИК 044030653

От кого Иванова Ивана Ивановича

Плата за доставку _____ руб.

Подлежит оплате _____

(подпись)

Оплата

Наименование предприятия	Дата	Номер	Сумма
--------------------------	------	-------	-------

Расписка получателя

Сумма _____

(рубли прописью, копейки цифрами)

Получил « _____ » _____ 20 ____ г. _____

(дата) (подпись)

Оплатил _____

(подпись оператора)

Отметки (о досылке, возвращении и причинах неоплаты)

(календ. шт. места получе-
ния для перечисления)

ВТОРИЧНОЕ ИЗВЕЩЕНИЕ _____

Линия _____ отреза _____

Для получения денег предъявите это извещение
и документ, удостоверяющий личность.
На извещении предварительно укажите
сведения об этом документе

Предъявлен _____
(наименование документа)

Серия _____ № _____

выданный * _____ 19 ____ г.

кем _____
(наименование учреждения,
выдавшего документ)

Паспорт прописан* _____

(где, когда и по какому адресу)

Получатель _____ (подпись)

* Сведения о прописке паспорта заполняются
только при получении переводов, адресованных
«до востребования»

(календ. шт. Оплатил _____ (дата)

места получения) _____ (подпись)

Заполняется получателем

Для письменного сообщения

Подписка на журнал
«Журнал акушерства
и женских болезней»
на 1 полугодие 2005 года

Почтовый адрес
и контактный телефон
подписчика

Линия отреза

Порядок подписки на первое полугодие 2005 года

Переведите в адрес редакции «Журнала акушерства и женских болезней» соответствующую сумму почтовым/банковским переводом:

198 152, Санкт-Петербург, Автовская ул., 17 (офис 5А), ООО «Издательство Н-Л»

Назначение перевода: подписка на «Журнал акушерства и женских болезней» на первое полугодие 2005 г. (Буровой М.В.)

Отдел распространения

(812) 184-97-51 (50)

e-mail:nl@n-l.ru

Заполните купон и вместе с квитанцией почтового/банковского перевода перешлите в редакцию

Стоимость подписки на первое полугодие 2005 года (2 номера) через редакцию:

– 880 рублей для индивидуальных подписчиков РФ;

– 990 рублей для организаций РФ

Подписка через агентство «Роспечать»: индекс издания по каталогу (красно-синего цвета) 38 497, 83 016

Подписка в Украине: подписное агентство «Информационная служба мира», <http://www.ism.com.ua>

«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