

ISSN 1684-0461

**ЖУРНАЛЪ АКУШЕРСТВА
И
ЖЕНСКИХЪ БОЛѢЗНЕЙ**



ТОМ LII
ВЫПУСК 1
2003



Рецензируемый
научно-практический
журнал

Основан в 1887 году
в Санкт-Петербурге

ISSN 1560-4780

Z. akus. Zen. Bolezn. (1887)

Органь акушерско-гинекологического общества Санкт-Петербурга (1887-1935)

Вновь утвержден в 1997 году
при содействии

Ассоциации акушеров-гинекологов
С-Петербурга и Ленинградской обл;
НИИ АиГ им. Д. О. Отта РАМН;
Российской Военно-медицинской
академии МО РФ;
Северо-Западного отделения Российской
академии медицинских наук

ISSN 1684-0461

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

Издатель
ООО «Издательство Н-Л»

Ежеквартальное издание

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

На обложке: богиня Юнона
(римск., греч. — Гера) — главная
богиня Олимпа. Богиня брака
и супружеских уз, помощница
беременных и родильниц.

Благословляет мать во время
рождения детей. Посылает супругам
многочисленное потомство.

Римская копия греческой
статуи работы Праксителя.
Рим. Национальный музей

■ АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Репина М. А., Сафронова М. М., Корнилова Я. А.

**Социально-гигиенические и инфекционные факторы
в материнской смертности**

4

Рахманова А. Г., Степанова Е. В., Виноградова Е. Н.,
Волкова Г. В., Мишустина Ю. Р., Кустаров В. Н., Яковлев А. А.,
Мамедова С. Р.

**ВИЧ/СПИД в Санкт-Петербурге и пути оказания
специализированной помощи ВИЧ-инфицированным
беременным**

8

■ ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

✓ Дерябина Н. В., Айламазян Э. К., Воинов В. А.

**Холестатический гепатоз беременных: патогенез, клиника,
лечение**

13

Краснопольский В. И., Логутова Л. С., Гаспарян Н. Д.,
Магилевская Е. В.

✓ **Альтернативное родоразрешение беременных
с оперированной маткой**

20

Блощинская И. А., Петричко Т. А., Давидович И. М.

**Вазорегулирующая функция сосудистого эндотелия
при физиологической беременности и гестозе**

26

Коваль С. Б., Коваленко Т. Н., Середенко М. М.

**Интратромбоцитарные изменения при беременности,
осложненной ОПГ-гестозом**

33

Гаенко Е. В., Коваленко Л. Ф.

**Факторы риска и частота железодефицитной анемии
у девочек пубертатного возраста в условиях Крайнего Севера**

40

Аржанова О. Н., Ковалева И. В.

**Применение дюфастона в терапии невынашивания
беременности**

43

Савичева А. М., Селимян Н. К., Гриненко Г. В., Новикова Л. Н.,
Рыбина Е. В., Зацюрская С. Л., Мартикайнен Э. М.

**Применение бетадина при лечении небеременных женщин
с бактериальным вагинозом или вагинитом**

46

Габелова К. А., Гзгзян А. М., Богданова М. Н., Потин В. В.,
Хохлов П. П.

**Применение эстрогенов и гестагенов при аутоиммунном
оофорите**

49

■ КЛИНИЧЕСКИЕ ЛЕКЦИИ

✓ Айламазян Э. К.

**Интенсивная терапия при ведении Rh-изоиммунизированной
беременности**



Антонов А. Г.

Современные принципы интенсивно-реанимационной помощи новорожденным 61

ОБЗОРЫ

Барышев Б. А.

Современные подходы к инфузионно-трансфузионной терапии акушерских кровотечений 66

Харченко Т. В., Ильин А. Б., Абашин В. Г.

Цитогенетические аспекты невынашивания беременности и эмбриональных потерь при вспомогательных репродуктивных технологиях 72

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

Башмакова М. А., Савичева В. Е.

Новейшие методы молекулярно-биологической диагностики генитальных инфекций 78

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

Радзинский В. Е.

Современные технологии фитотерапии в акушерстве и перинатологии 83

СТРАНИЧКА ИСТОРИИ

к 300-летию Санкт-Петербурга

Цвелев Ю. В., Пахомов А. А., Гайворонских Д. И.

Операция кесарева сечения в Санкт-Петербурге 89

Абашин В. Г., Цвелев Ю. В.

К истории организации акушерской помощи в русской армии 95

ВЫ СПРАШИВАЕТЕ

К авторам журнальных публикаций 100

Аннотированный тематический план издания медицинской литературы (серия «Ex libris «ЖУРНАЛЬ АКУШЕРСТВА» ЖЕНСКИХ БОЛЪЗНЕЙ™») 103

Редакционная коллегия

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

Редакционный совет

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

Редакция

Степченко В. И. (ген. директор)
Бурова М. В. (руководитель РИО)
Камнева О. Д. (редактор)
Гонжуров Д. А. (верстка)
Киревичева Л. В. (переводчик)
Преснова В. А. (техн. ред.)
Черненко М. Л. (проект-макет)

Адрес редакции

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

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

Распространяется по подписке

Индекс издания
по каталогу агентства «Роспечать» 38 497

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

Ссылка на **ЖУРНАЛЬ АКУШЕРСТВА**
и **ЖЕНСКИХ БОЛЪЗНЕЙ™** обязательна.

© ООО «Издательство Н-Л»

Формат 90×60/8
Усл. изд. л. 15,44
Усл. печ. л. 13,5
Отпечатано с готовых диапозитивов
ООО «Издательство Н-Л»



Академику Российской академии медицинских наук,
лауреату государственной премии,
профессору Савельевой Галине Михайловне

Глубокоуважаемая Галина Михайловна!

Акушеры-гинекологи Санкт-Петербурга и Северо-Запада России сердечно поздравляют Вас — выдающегося ученого, превосходного врача, непревзойденного педагога, замечательного человека с юбилеем!

Ваша научная и практическая деятельность на ниве охраны здоровья матери и ребенка многие годы связана с Санкт-Петербургской школой акушеров-гинекологов, НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН, Военно-медицинской академией. Мы с признательностью отмечаем, что это творческое сотрудничество в значительной степени способствовало научному обогащению врачей Санкт-Петербурга.

Ваша многогранная научная деятельность охватывает основной спектр актуальных проблем акушерства, гинекологии и перинатологии. Поразительна Ваша восприимчивость ко всему новому в науке, врачевании, в литературе, искусстве и в жизни. Удивительна Ваша работоспособность, неиссякаемое трудолюбие, заразительная творческая энергия.

Вся Ваша жизнь — ярчайший пример служения любимому делу, воплощение лучших качеств российского интеллигента. Это понимают ленинградцы и петербуржцы, все кому посчастливилось иметь удовольствие общаться с Вами на съездах, конференциях, конгрессах и симпозиумах, слушать Ваши выступления, лекции, доклады.

Вы признанный лидер Российской школы перинатологов, один из основоположников внедрения в нашей стране диагностической и оперативной эндоскопии, блестящий лектор и педагог, влиятельный общественный деятель, один из наиболее ярких и уважаемых за рубежом представителей отечественной медицинской науки и практики.

Вы, несомненно, обладаете секретом молодости, что позволяет Вам быть молодой, энергичной, создавать вокруг себя атмосферу доброты, вдохновлять своих соратников, радоваться успехам учеников.

От всей души желаем Вам, глубокоуважаемая Галина Михайловна, доброго здоровья, новых свершений в медицине, огромного человеческого счастья и долгих лет жизни!



Правление Ассоциации акушеров-гинекологов
Санкт-Петербурга и Ленинградской области;
редакционная коллегия журнала



Репина М. А., Сафронова М. М.,
Корнилова Я. А.

СОЦИАЛЬНО-ГИГИЕНИЧЕСКИЕ И ИНФЕКЦИОННЫЕ ФАКТОРЫ В МАТЕРИНСКОЙ СМЕРТНОСТИ

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

■ В статье представлены медико-социальные факторы материнской смертности в Санкт-Петербурге — городе, относящемся к средней группе регионов по показателю на 100 000 живорожденных детей. Анализ материалов свидетельствует о высокой экстрагенитальной заболеваемости, инфекционной отягощенности, в частности, высокой частоте носительства ИППП, а также неблагоприятных социальных факторах: беременность вне брака, принадлежность к социально неблагоприятным слоям населения, наркомания, алкоголизм, отказ от медицинского наблюдения и помощи.

■ **Ключевые слова:** материнская смертность, экстрагенитальная заболеваемость, социальные факторы

В Санкт-Петербурге в последние 5–6 лет материнская смертность имеет тенденцию к снижению по сравнению с концом 80-х, началом 90-х годов XX в. Так, в 1988–1990 гг. (начало учета материнской смертности согласно рекомендациям ВОЗ) и в 1991–1995 гг. показатель материнской смертности соответственно составлял 48,0 и 57,1, а в 1996–2000 гг. и 2001 г. — 34,9 и 35,8 на 100 000 живорожденных детей (табл. 1). В последние два года отмечена тенденция к увеличению числа родов в городе.

По уровню смертности Санкт-Петербург относится ко 2-й группе регионов Российской Федерации (показатель 29–99 на 100 000 родившихся живыми). Тем не менее он отличается по структуре материнской смертности, характерной для этой группы регионов. По данным О. Г. Фроловой и соавт. (2002), по частоте причины летальных исходов в этих регионах выглядят следующим образом: аборт; кровотечения при беременности, во время родов и в послеродовом периоде; эктопическая беременность; гестоз; сепсис; осложнения анестезии; другие причины.

В отличие от перечисленной последовательности факторов в структуре материнской смертности Санкт-Петербурга ведущее место принадлежит заболеваниям, не связанным с беременностью и родами или экстрагенитальной патологией, которая была непосредственной причиной смерти в 23,2–38,5% от общего числа умерших в разные годы женщин. Следует отметить, что заболевания сердечно-сосудистой системы, почек, эндокринных органов и др. составили 2,3 на каждую женщину, умершую в 1994–2001 гг.

Высокая соматическая заболеваемость отмечается и по данным женских консультаций города, которые проводят диспансерное наблюдение за беременными: 71,2% к общему числу состоявших на учете в 1991–1995 гг., 93,5 и 86,3 — соответственно в 1996–2000 гг. и 2001 г. (табл. 2).

С 1988 года произошло значительное снижение материнской смертности от аборта. Она составляла 36,9% в структуре погибших в 1988–1995 гг., 14,0% — в 1996–2000 гг. и 7,7% — в 2001 г. Это снижение отразило общие тенденции аборта в городе: если в 1981–1990 гг. число абортов составляло 113,6 на 1000 женщин репродуктивного возраста, то в 1996–2000 гг. — 43,7 на 1000, а в 2001 г. — только 34,2 на 1000. Неблагоприятным моментом в динамике аборта остается возраст женщин: в 1991–1995 гг. 10,5% из них были моложе 14 и до 19 лет, в 1996–2000 гг. — 11,6% и в 2001 г. — 12,2%.

Материнская смертность непосредственно от акушерских причин остается достаточно низкой, но ее динамика разная: смертность от кровотечений и разрыва матки при беременности и во время родов снижается (6,3% в 1991–1995 гг. и 2,5–2,7%

Таблица 1

Динамика материнской смертности, Санкт-Петербург

Показатели	1988–1990	1991–1995	1996–2000	2001	2002
Общее число родов	187711	189334	163340	36171	39141*
Число живорожденных детей	187392	189203	163139	36292	—
Число умерших женщин	90	108	57	13	16
Умерло на 100 000 живорожденных детей	48,0	57,1	34,9	35,8	40,6

* — общее число родов в родильных домах и акушерских клиниках Санкт-Петербурга.

в 1996–2000 гг. и 2001 гг.). В то же время наблюдается рост материнской смертности от сепсиса (1991–1995 гг., 1996–2000 гг. и 2001 г. — 3,7, 6,1 и 2,7%) и гестоза, как осложнения, отражающего нездоровье организма, вступающего в состояние беременности (соответственно 5,3 и 6,1% в 1991–1995 гг. и 1996–2000 гг.). Наблюдается увеличение числа смертей, связанных с непосредственным оказанием анестезиологической помощи: 3,5% в 1991–1995 гг. и 7,7% — в 2001 г. (табл. 3).

Отдельного внимания заслуживает рост материнской смертности от гнойно-септических осложнений и других видов инфекции. Так, из 16 женщин, погибших в 2002 г., семь умерли от сепсиса, инфекционно-токсического шока, причиной которого явилась смешанная инфекция в виде аэробно-анаэробной флоры (*Klebsiella pneumonia*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Bacteroides fragilis* и др.) и флоры, характерной для инфекций, передающихся половым путем (ИППП): микоплазмы, уреаплазмы, хламидии, герпес-вирусная инфекция. При патолого-анатомическом исследовании плацент погибших плодов диагностированы мико-/уреаплазменный, хламидийный в сочетании с ДНК-вирусным поражением плацентит, децидуит, амнионит, массивное инфекционное поражение органов плода.

К этому следует добавить, что ИППП имелись у 12 из 16 погибших женщин, включали также сифилис, гепатит С (в трех случаях из четырех, страдавших героиновой наркоманией), ВИЧ (у четырех погибших). Инфекции как непосредственные причины смерти отмечены еще в трех случаях: гепатит В, фульминантная форма; острая дизентерия; кавернозный с массивным распадом туберкулез обоих легких.

Необходимо отметить особенности течения сепсиса у погибших: смешанная бактериально-вирусная флора способствовала вначале стертому течению процесса, напоминающему ОРВИ. При этом, как правило, просматривались симптомы, характерные для стадии синдрома системной воспалительной реакции. Это жалобы на общую слабость, недомогание, поз-

набливание; это — лейкоцитоз (иногда лейкопения) с характерными для инфекционного процесса изменениями лейкоцитарной формулы; анемия, не поддающаяся коррекции железосодержащими препаратами; лабильность частоты сердечных сокращений и артериального давления и др. Процесс быстро прогрессировал, часто приобретал молниеносное течение, когда инфекционно-токсический шок развивался почти одновременно с развертыванием классической клинической картины сепсиса, ему всегда сопутствовал синдром ДВС с нарушением гемостаза, обильным, плохо купируемым кровотечением.

Выводы. В Санкт-Петербурге сохранена система бесплатного наблюдения по беременности и обеспечению родов; функционирует система повышения квалификации врачей; функционирует система планирования семьи; внедрены обязательные скрининги на инфекции, передающиеся половым путем, УЗД и др.; функционируют городские центры для беременных с разным профилем помощи.

Это позволяет оказывать достаточно квалифицированную и разностороннюю лечебную помощь женскому населению, обеспечивает

Таблица 2

Экстрагенитальные заболевания у беременных женщин по данным женских консультаций Санкт-Петербурга

Показатели	1991–1995	1996–2000	2001
Экстрагенитальные заболевания, в том числе:	71,2	93,5	86,3
болезни системы кровообращения	15,4	17,5	18,5
болезни мочевыделительной системы	—	24,6	30,5
анемия	25,1	34,3	35,4
венозные осложнения	3,0	4,6	5,6
дисфункция щитовидной железы	3,0	6,3	7,7
диабет	0,3	0,3	0,3

Таблица 3

Структура материнской смертности, Санкт-Петербург

Показатели	1991–1995		1996–1995		2001		2002	
	n	На 100000	n	На 100000	n	На 100000	n	На 100000
Аборт	36	19,0	8	4,9	1	2,7	2*	5,1
Эктопическая беременность	8	4,2	4	2,4	3	8,3	1	2,5
Экстрагенитальная патология	31	16,4	16	9,8	5	13,8	7**	17,9
Гестоз	10	5,3	10	6,1	—	—	1	2,5
Кровотечения + разрыв матки	12	6,3	4	2,5	1	2,7	—	—
Сепсис, перитонит	7	3,7	10	6,1	1	2,7	4	10,2
Анестезиологическое пособие	4	2,1	2	1,2	1	2,7	1	2,5
ТЭЛА			3	1,8	1	2,7	—	

* — непосредственная причина смерти — септический шок.
 ** — непосредственные причины смерти:
 • ВИЧ, тотальная сливная двусторонняя пневмония;
 • ВИЧ, сифилис, острая дизентерия;
 • туберкулез легких;
 • гепатит В.
 *** — расчет на 100000 родов в 2002 г.

стабильно низкие показатели перинатальной смертности (1,5:1000 новорожденных детей с весом 1000 г и более).

В то же время имеются серьезные пробелы и проблемы медицинской службы: отсутствует система оценки здоровья женщин до беременности (поликлиники), в результате чего серьезные соматические заболевания впервые выявляют только при наступившей беременности; нет полноценного обследования на догоспитальном этапе, что затрудняет своевременный диагноз; часто запоздало проводят госпитализацию или отказываются от госпитализации пациентки; служба скорой помощи не располагает квалифицированными кадрами, из-за чего допускаются ошибки в диагнозе заболевания, появляются осложнения в результате госпитализации в непрофильные стационары, в процессе доставки в стационар отсутствуют (неверно проводят) необходимые неотложные лечебные мероприятия.

Помимо указанного выше значения экстрагенитальных заболеваний у каждой четвертой–пятой погибшей женщины отмечены ожирение или значительный дефицит массы тела (вплоть до кахексии). Большой проблемой остается общая и гигиеническая культура населения, что отмечено выше: инфекции, передающиеся половым путем (включая герпес-вирусные заболевания, трихомониаз, сифилис, ВИЧ и др.) выявляются более чем у половины беременных женщин.

Поэтому наряду с гнойно-септической инфекцией, основной причиной материнской смертности в Санкт-Петербурге остается соматическая патология, которая составляет в последние 10–12 лет 16,4–13,8 на 100 000 детей, родившихся живыми (см. табл. 3) и влияет на показатель смертности от гестоза (см. табл. 2).

Существенны, если не преобладают над медицинскими, социальные проблемы. Детальный анализ материнских смертей за 1994–2001 гг. (97 случаев) показал, что группами риска являются женщины в возрасте до 19 лет (8,5% в общем числе умерших) и 35 лет и старше (более 30% в общем числе умерших), хотя основное число родов приходится на возраст 20–34 года. Заслуживает внимания социальный статус погибших: не работали 43 (44,3%), условно рабочими (дворники, продавцы) были 25 (26,0%), служащими 17 (17,5%), инвалидами 6 (6,2%), учащимися 4 (4,0%), не известно — 2. Без определенного места жительства были трое (3,1%).

Аналогичен неблагоприятный срез и в семейном положении погибших: только 30% из них считали себя замужем, у половины много-рожавших все дети были от разных половых партнеров. Соответственно с высокой частотой наблюдались алкоголизм (фактически у каждой пятой), наркомания (у каждой 15–16 погибшей). Каждая вторая женщина курила, иногда с ранним (15 лет и ранее) формированием привычки. Это отразилось на высокой частоте бронхо-легочных заболеваний, атрофического

гастрита в группе погибших и случае смерти от рака желудка.

Не обращались в женскую консультацию в связи с беременностью 42 из 97 женщин (43,3%). Обратились за направлением на аборт 16. Из остальных 39 пациенток встали на учет по беременности до 12 недель только 24. Редкие, нерегулярные посещения отмечены у 13 из 39 наблюдавшихся в женских консультациях.

Дополнительным фактом, подтверждавшим социальное неблагополучие значительной части погибших женщин, был исход беременности: вообще не обратились за помощью (смерть наступила вне стационара, чаще дома) 9,3% женщин. В 54,6% случаев роды, катастрофа (разрыв матки, кровотечение и др.) произошли дома, в стационар беременные, роженицы доставлены в необратимом состоянии. К этому следует добавить, что ежегодно в Санкт-Петербурге регистрируется 150–200 родов в домашних условиях. Если учесть умерших в этих условиях, то показатель материнской смертности составляет 705,5 на 100 000 живорожденных детей (!) без учета доставленных в стационары в терминальном состоянии.

Таким образом, материнская смертность в Санкт-Петербурге представляет собой интегральный показатель социальных, экономических, культурных и медицинских проблем.

Из 97 погибших смерть была непредотвратима у 62 (63,9 %); условно предотвратима у 25 (25,8 %); предотвратима у 10 (10,3 %).

Очевидно, что устранение только медицинского «вклада» в материнскую смертность (чем необходимо заниматься и в дальнейшем) не сможет существенно повлиять на показатель в целом, который отражает общие тенденции в обществе, именуемом населением Санкт-Петербурга.

SOCIAL-HYGIENIC FACTORS IN MATERNAL MORTALITY

Repina M. A., Safronova M. M.,
Kornilova Ia. Ia.

■ **The summary:** In this article, medico-social factors of maternal mortality in St.Petersburg are presented. St.Petersburg is a city pertaining to the middle group of regions according to index on 100000 living born infants. This material analysis affirms the high extra genital morbidity, infectious severity, specifically, high frequency of IPPP germ-carrying and unfortunate social factors: pregnancy without marriage, belonging to socially unhappy population layers, narcomania, alcoholism, refusal of medical observation and help.

■ **Key words:** maternal mortality, extra genital morbidity, social factors

Рахманова А. Г., Степанова Е. В.,
Виноградова Е. Н., Волкова Г. В.,
Мишустина Ю. Р., Кустаров В. Н.,
Яковлев А. А., Мамедова С. Р.

ВИЧ/СПИД В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ И ПУТИ ОКАЗАНИЯ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ ПОМОЩИ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫМ БЕРЕМЕННЫМ

Городской Центр по профилактике
и борьбе со СПИДом и инфекционными
заболеваниями, Санкт-Петербург;
Санкт-Петербургская медицинская
академия последипломного
образования;
Городская инфекционная больница
№ 30 им. С. П. Боткина,
Санкт-Петербург

■ В городе организована система оказания помощи беременным женщинам с ВИЧ-инфекцией и родившимся детям. Проводится тестирование беременных на ВИЧ-инфекцию, наблюдение ВИЧ-инфицированных беременных, химиопрофилактика перинатальной ВИЧ-трансмиссии, диспансеризация детей, родившихся от ВИЧ-инфицированных матерей. Дети, имеющие ту или иную патологию, переводятся из родильных домов в специализированные детские больницы. Работа проводится в тесном сотрудничестве с научно-практическим центром профилактики и лечения ВИЧ-инфекции у беременных женщин и детей МЗ РФ.

■ **Ключевые слова:** ВИЧ-инфекция, ВИЧ-инфицированные беременные, ВИЧ-инфицированные матери, ВИЧ-инфицированные дети, перинатальная ВИЧ-инфекция, химиопрофилактика перинатальной ВИЧ-трансмиссии

В течение последних лет в России одно из лидирующих мест среди социально обусловленных инфекционных болезней занимает ВИЧ/СПИД [8, 9, 13]. Количество ВИЧ-инфицированных в стране превысило 220 000 человек, из них более 4 000 составляют дети. Среди молодежи заражен вирусом иммунодефицита каждый пятидесятый.

В Санкт-Петербурге за первые 12 лет регистрации (1987–1999 гг.) было выявлено 792 случая ВИЧ-инфекции. С 2000 г. на фоне эпидемии в Российской Федерации в Санкт-Петербурге произошел эпидемический подъем заболеваемости и к 2001 г. при продолжающихся интенсивных темпах роста новых случаев число заболевших превысило 15 000 человек. За весь период наблюдения (с января 1987 г.) городским центром по профилактике и борьбе со СПИДом зарегистрировано более 21 000 случаев ВИЧ-инфекции. Показатели заболеваемости ВИЧ-инфекцией в Санкт-Петербурге в 3–5 раз превышают в среднем по России (2000 г. — 114,5 против 31,8; 2001 г. — 229,4 против 48,4; 2002 г. — 124,7 против 30,8) (табл. 1).

Более 80% вновь выявленных в 1999–2001 гг. случаев заражения ВИЧ отмечено среди лиц, употребляющих психоактивные вещества инъекционным способом (табл. 2) [15]. Одновременно с этим наблюдался рост заболеваемости парентеральными гепатитами В и С. ВИЧ-инфекция, как правило, очень часто сочетается с другими болезнями, имеющими общие пути заражения или связанными с поведенческими особенностями человека (наркомания), которые взаимно отягощают клиническое развитие заболевания. К их числу относятся парентеральные вирусные гепатиты, которые выявляются у больных ВИЧ-инфекцией. В Санкт-Петербурге коинфицирование гепатитом В + ВИЧ наблюдается у 60%, гепатитом С + ВИЧ — до 80%.

Заметен рост распространенности ВИЧ/СПИДа среди больных с венерическими заболеваниями. Эти пациенты всегда считались группой повышенного риска по ВИЧ/СПИДу, так как наличие у этих больных воспалительных изменений на половых органах, а особенно эрозий (как при генитальном герпесе) или язв (как при сифилисе) резко увеличивает вероятность проникновения вируса иммунодефицита через слизистые оболочки.

В 2002 г. доля наркоманов в структуре первичных больных ВИЧ/СПИДом снизилась в полтора раза — до 65–70%. В то же время уже имеются четкие признаки перехода эпидемии ВИЧ/СПИДа в новую, третью фазу, когда ВИЧ-инфекция выходит за пределы традиционных групп повышенного риска, в частности — из среды наркопотребителей в общую популяцию.

Среди вновь заразившихся более 80% составляют молодые

люди в возрасте от 15 до 29 лет, около 40% — женщины. ВИЧ-инфицированными часто оказываются женщины, употребляющие наркотики внутривенно или являющиеся половыми партнерами лиц, вводящих наркотики. Все это является свидетельством того, что в Санкт-Петербурге в настоящее время происходит существенное увеличение значимости полового пути передачи.

В 2002 г. по сравнению с 2001 г. заражение половым путем отмечается в 3 раза чаще (7–7,5% больных вместо 2–2,5%). Среди подростков и молодых взрослых в возрасте до 18 лет на половой путь передачи приходится 23% (то есть каждый четвертый) новых случаев ВИЧ-инфекции [3].

Эта эволюция проявляется возрастанием числа ВИЧ-инфицированных женщин, на долю которых теперь приходится каждый третий случай ВИЧ/СПИДа, а также изменением возрастной структуры пациентов, точнее — существенным «омоложением» ВИЧ-инфекции (рис. 1).

Сегодня наблюдается рост заболевания ВИЧ-инфекцией женщин, что свидетельствует о гетеросексуальном распространении инфекции. Увеличивается частота выявления ВИЧ-инфекции среди беременных женщин (табл. 2), возрастает число детей, родившихся от ВИЧ-инфицированных матерей.

Около 90% зараженных ВИЧ женщин находятся в детородном возрасте, что влечет за собой проблему распространения ВИЧ-инфекции от матери к ребенку во время беременности и родов. Число беременных женщин с диагнозом «ВИЧ-инфекция» увеличивается год от года. Перинатальная ВИЧ-инфекция, которая является одной из основных источников детского СПИДа, становится очень актуальной в нашей стране.

В 2001 г. в Санкт-Петербурге при обследовании 95 000 беременных женщин ВИЧ-инфекция была выявлена у 343 женщин, в 2002 г. при обследовании 109 261 беременных — у 429.

В 2002 г. было выявлено и поставлено на учет более четырехсот ВИЧ-инфицированных беременных женщин (за весь 2001 г. — только

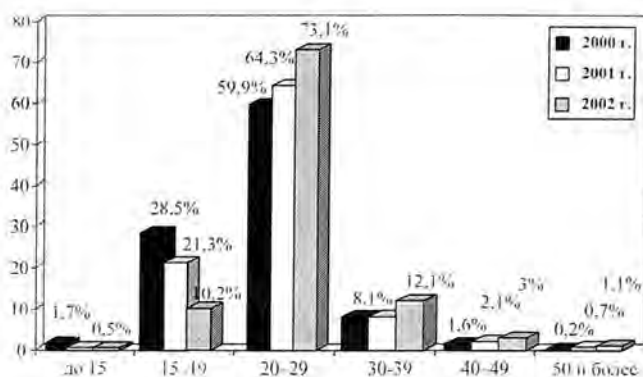


Рис. 1. Возрастная структура ВИЧ-инфицированных

74). Всего в 2002 г. в городе было проведено более 400 родов (за 2001 г. — 149) у ВИЧ-инфицированных женщин. В родильных домах № 15 и 16 в 2002 г. было проведено 120 родов, причем эти женщины перед родами не были обследованы на ВИЧ и не обращались в женские консультации за антенатальной помощью. В городской инфекционной больнице № 30 им. С. П. Боткина в 2000 г. проведены роды у 54 ВИЧ-инфицированных женщин, в 2001 г. — у 149, а в 2002 — у 372, из них 261 — жительницы Санкт-Петербурга (табл. 3).

Остальные женщины (111 чел.) были направлены на роды в больницу из научно-практического центра профилактики и лечения ВИЧ-инфекции у беременных женщин и детей МЗ РФ, расположенного в Усть-Ижоре, куда они поступали из различных регионов России.

По имеющимся данным, в развитых странах ВИЧ-инфекция не оказывает значительного влияния на исход беременности и не способствует развитию тяжелых осложнений [16]. Но ВИЧ-инфицированная беременная женщина может иметь риск в развитии гипотрофии плода, а также ВИЧ-инфекция может увеличивать частоту внематочных беременностей, преждевременных родов, отслойки плаценты и число мертворождений, особенно в тех регионах, где эпидемия наблюдается в течение продолжительного времени [5].

К настоящему времени в городе на учете состоят 496 детей с перинатальным контактом

Таблица 1

Инфекционная заболеваемость в России и Санкт-Петербурге (показатели на 100 тыс. населения)

Заболевания	2000		2001		2002	
	Россия	СПб	Россия	СПб	Россия	СПб
Хронические вирусные гепатиты	38,0	117,5	46,8	123,1	47,85	119,1
ВИЧ-инфекция	31,8	114,5	48,4	229,4	30,8	124,7
Носители вируса гепатита В	95,3	65,8	89,7	67,5	74,2	49,6
Носители вируса гепатита С	106,7	113,9	126,3	131,3	123,1	138,7

Таблица 2

Частота выявления ВИЧ-инфекции в различных группах населения в Санкт-Петербурге (на 100 тыс. обследованных)

Группа	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001
Потребители наркотиков	—	—	19,8	447,9	169,0	1032,2	8323,9	9599,2
Больные венерическими болезнями	3,4	4,2	10,1	14,9	15,4	27,7	304,8	637,7
Беременные	—	—	—	0,9	2,0	5	92,3	369,5
Доноры	—	—	—	—	2,0	1,9	20,0	46,2
Лица, находящиеся в местах лишения свободы	16,9	3,6	4,6	73,4	105,0	509,6	6088,6	12962
Обследование по клиническим показаниям	3,2	2,0	4,2	8,5	11,9	51,5	527,7	851,4
Выявляемость, всего	2,8	1,6	5,2	10,8	15,0	62,6	784,1	1148,5

по ВИЧ-инфекции, причем от каждого пятого такого ребенка родители отказались.

Нами проведено обследование 280 ВИЧ-инфицированных беременных, беременность которых завершилась родами, из которых у 214 (76,4) выявлялись инфекции, передающиеся половым путем, такие, как мико- и уреоплазмоз, простой герпес, цитомегаловирусная инфекция, гарднереллез, хламидиоз и другие. Частота патологических состояний, выявляемых на протяжении всей беременности, была выше в группе женщин, употребляющих наркотики: угроза преждевременных родов (51%), гестоз (47,7%), аномалии родовой деятельности (8–13%), многоводие (11,4%), патологическое течение родов (67%). Наблюдался наибольший процент акушерских манипуляций (67,8%), что было связано с высокой частотой патологических состояний во время родов.

Новорожденные, у которых ВИЧ-инфицированные матери употребляли наркотики во время беременности, имели низкий балл по шкале Апгар, рождались в асфиксии (21,5%), с гипотрофией (30%), недоношенными (17,8%), мертворожденными (3,7%), имели диагноз перинатальная энцефалопатия (56%). Патогистологическое исследование плацент выявило наличие вирусного плацентита у 67–70% родильниц, что является угрозой для передачи ВИЧ ребенку. При этом почти у 30% женщин с ВИЧ-инфекцией отмечался плацентит смешанной вирусно-бактериальной этиологии.

ВИЧ-инфицированные беременные-наркоманки часто поздно обращались к врачу для постановки на учет, проведения обследования, назначения антиретровирусной терапии. Часть женщин, которые поступали рожать в роддома № 15, 16 (обсервационные роддома) вообще не обращались до родов в женские консультации. Поздняя обращаемость и недисциплинированность данного контингента женщин затрудняло проведение химиопрофилактики перинатальной ВИЧ-трансмиссии.

В городе основную работу по оказанию помощи беременным женщинам с ВИЧ-инфек-

цией проводит городской центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями (ЦПБСИБ), городская инфекционная больница № 30 им. С. П. Боткина (ГИБ № 30), а также другие родильные дома в соответствии с распоряжением Комитета по здравоохранению Администрации Санкт-Петербурга и Центра Госсанэпиднадзора [12].

Согласно этому распоряжению проводится двухкратное тестирование беременных: при постановке на учет и на 35–36 неделе беременности или непосредственно при поступлении в роддом на роды. ВИЧ-инфицированные женщины, сохраняющие беременность, наблюдаются в женских консультациях и одновременно специалистами в городском ЦПБСИБ. Им назначается химиопрофилактика перинатальной ВИЧ-трансмиссии азидотимидином по протоколу 076 [14].

ВИЧ-инфицированные женщины, выявляемые до родов, направляются для родоразрешения в инфекционную больницу № 30 им. С. П. Боткина. Женщины, не обследованные на ВИЧ, в соответствии с распоряжением направляются на роды в обсервационные родильные дома № 15 и 16, где проводятся экспресс-диагностика на ВИЧ-инфекцию и экстренная химиопрофилактика невирапином [14].

При выявлении ВИЧ маркировка всей медицинской документации проводится как при гепатите В. Информация вносится в инфекцион-

Таблица 3

Динамика числа родов у ВИЧ-инфицированных женщин (по данным городской инфекционной больницы № 30 им. С. П. Боткина)

Год	Всего родов	Родильницы с ВИЧ-инфекцией		Родильницы с коинфекцией ВИЧ + гепатит В и С	
		Число	%	Число	%
2000	233	54	23,1	42	77,8
2001	260	149	57,3	115	77,2
2002	473	372	78,6	286	78,2

ный журнал ВИЧ-позитивных с указанием перинатального контакта код R75. Регистрация ВИЧ-инфицированных женщин происходит в центрах Госсанэпиднадзора по месту жительства.

Дети, родившиеся от ВИЧ-инфицированных женщин, в зависимости от состояния направляются под наблюдение участкового педиатра и врача-педиатра городского ЦПБСИБ. Дети, имеющие ту или иную патологию, переводятся из родильных домов в детские больницы № 1 (для детей с пороками развития), № 3 (для детей с инфекционной патологией), № 4, 17, 22 (для недоношенных детей), № 5 (для детей с хирургической патологией).

Для улучшения качества диагностики и лечения ВИЧ-инфекции у детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей, в Санкт-Петербурге создана постоянно действующая комиссия. Цель создания комиссии — решение текущих и перспективных вопросов химиопрфилактики ВИЧ-инфекции у новорожденных и детей, установление и снятие диагноза ВИЧ-инфекции у детей от ВИЧ-позитивных матерей, совершенствование методов диспансеризации.

Городская комиссия работает в тесном сотрудничестве с научно-практическим центром профилактики и лечения ВИЧ-инфекции у беременных женщин и детей МЗ РФ, который был создан в 1999 г. в целях реализации Федерального закона «О предупреждении распространения в Российской Федерации заболевания, вызываемого вирусом иммунодефицита человека» и обеспечения квалифицированной лечебно-профилактической помощи ВИЧ-инфицированным беременным женщинам и детям [10].

Основные задачи центра — оказание медицинской и консультативной помощи и проведение мониторинга за ВИЧ-инфицированными беременными женщинами и детьми в России, а также подготовка кадров и научно-методических материалов по вопросам оказания лечебно-профилактической помощи ВИЧ-инфицированным беременным женщинам и детям.

На базе центра был проведен ряд семинаров и совещаний для акушеров-гинекологов и педиатров России совместно с Федеральным центром по профилактике и борьбе со СПИДом. Была подготовлена серия публикаций и методические рекомендации [1, 2, 4, 6, 13].

При проведении Канадско-Российского проекта по борьбе со СПИДом, который работал на базе Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования (СПб МАПО) в 1998-2000 гг. при участии научно-практического центра профилактики и лечения ВИЧ-инфекции у беременных женщин и детей МЗ РФ с участием ведущих специалистов Канады и России были разработаны дифференцированные программы обучения для акушеров-гинекологов по проблемам профилактики вертикальной ВИЧ-трансмиссии, которые в настоящее время используются в СПб МАПО для обучения специалистов России [7, 11].

Таким образом, в России в целом и в Санкт-Петербурге в частности отмечается неблагоприятная ситуация по ВИЧ-инфекции, которая в настоящее время имеет некоторую стабилизацию. Однако в связи с тем, что отмечается рост заболеваемости ВИЧ-инфекцией людей молодого возраста и женщин, следует считать, что заболевание вышло за пределы традиционных групп риска и представляет угрозу для общества в целом.

Литература

1. *Афонина Л. Ю., Воронин Е. Е., Фомин Ю. А. и др.* Диагностика ВИЧ-инфекции у детей, рожденных ВИЧ-инфицированными женщинами // Сб. «Актуальные инфекции XXI века». Матер. конф., посвященной 120-летию инфекционной больницы им. С. П. Боткина.— СПб., 2002.— С. 23–24.
2. Диагностика, клиника, лечение и профилактические мероприятия у детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями // Методические указания для врачей.— СПб., 2002.— 46 с.
3. Ежедневные новости // Вып. 158.— 30 ноября 2002 г. www.aidsrussia.org
4. *Исаева Г. Н., Воронин Е. Е., Фомин Ю. А. и др.* Некоторые характеристики ВИЧ-инфицированных беременных женщин (по данным РКИБ МЗ РФ) // Сб. «Актуальные инфекции XXI века». Матер. конф., посвященной 120-летию инфекционной больницы им. С. П. Боткина.— СПб., 2002.— С. 55–57.
5. *Кустаров В. Н., Яковлев А. А., Мамедова С. Р., Пенчук Т. Е.* ВИЧ и беременность // Сб. «Актуальные инфекции XXI века», матер. конф., посвященной 120-летию инфекционной больницы им. С. П. Боткина.— СПб., 2002.— С. 80–83.
6. Лечение ВИЧ-инфекции // Метод рекомендации.— СПб., 2000.— 170 с.
7. Передача ВИЧ от матери к ребенку и ее профилактика.— А. М. Levine (Mother-to-Child HIV transmission and its prevention, Medscape HIV/AIDS Clinical Management, Vol. 16).— Канадско-Российский проект борьбы со СПИДом (перевод).— СПб., 2000.
8. *Покровский В. И.* Инфекционные болезни в России: оценка ситуации // Русский медицинский журнал.— 2000.— Т. 8.— № 17.— С. 666–667.
9. *Покровский В. В., Ермак Т. Н., Беляева В. В., Юрин О. Г.* ВИЧ-инфекция: клиника, диагностика, лечение // М.: ГЭОТАР, Медицина.— 2000.— 496 с.
10. Приказ МЗ РФ «О научно-практическом центре профилактики и лечения ВИЧ-инфекции у беременных женщин и детей» от 19. 04. 99 № 133.
11. Программы обучения по ВИЧ/СПИДу в системе последипломной подготовки врачей // Методическое руководство по подготовке специалистов в области ВИЧ-инфекции / Под ред. Щербо А. П., Степановой Е. В.— СПб., 2001.— 177 с.
12. Распоряжение Комитета по здравоохранению Администрации Санкт-Петербурга, Центра Госсанэпиднадзора № 29-р/4 от 04.02.02 «О совершенствовании оказания медицинской помощи ВИЧ-инфицированным беременным женщинам и детям, родившимся от ВИЧ-инфицированных матерей».
13. *Рахманова А. Г.* ВИЧ-инфекция клиника и лечение // СПб., 2000.— 367 с.
14. *Рахманова А. Г.* Противовирусная терапия ВИЧ-инфекции. Химиопрфилактика и лечение ВИЧ-инфекции у беременных и новорожденных // СПб., 2001.— 164 с.

15. Рахманова А. Г., Волкова Г. В., Жолобов В. Е. и др. ВИЧ-инфекция и ВИЧ-ассоциированные заболевания у инъекционных наркопотребителей в Санкт-Петербурге // Сб. «Актуальные инфекции XXI века», матер. конф., посвященной 120-летию инфекционной больницы им. С. П. Боткина.— СПб., 2002.— С. 107–109.
16. HIV Disease in Women // HIV Clinical Management.— 1999.— Vol. 9.— Medscape, Inc.
<http://www.medscape.com>

HVI/AIDS IN ST.PETERSBURG AND WAYS FOR SPECIALIZED HELP TO HVI-INFECTED PREGNANT WOMEN

Rakhmanova A. G., Stepanova E. V.,
Vinogradova E. N., Volkova G. V.,
Mishustina Yu. R., Kustarov B. N.,
Iakovlev A. A., Mamedova S. R.

■ **The summary:** The specialized assistance to HVI-infected pregnant women is organized in our city and to their infants. One performs testing pregnant women in reference to HVI infection, observation of HVI-infected pregnant women, chemoprophylaxis of perinatal HVI transmission, dispenserisation of infants born in HVI-infected mothers. Infants having any pathology are moved from maternity hospitals to suitable child's hospitals. This work is made in close collaboration with the scientific and prophylactic center of Ministry of health protection for prophylaxis and treatment of HVI-infection in pregnant women and children.

■ **Key words:** HVI-infection, HVI-infected pregnant women, HVI-infected mothers, perinatal HVI-infection, chemoprophylaxis of perinatal HVI transmission, HVI-infected infants



Дерябина Н. В., Айламазян Э. К.,
Воинов В. А.

ХОЛЕСТАТИЧЕСКИЙ ГЕПАТОЗ БЕРЕМЕННЫХ: ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИКА, ЛЕЧЕНИЕ

Научно-исследовательский институт
акушерства и гинекологии
им. О. Д. Отта РАМН, Санкт-Петербург;
Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет им. акад.
И. П. Павлова

■ В работе проанализированы причины возникновения, факторы риска, особенности клинического течения и исходы у 103-х беременных с холестатическим гепатозом. Актуальность проблемы обусловлена повышенной частотой невынашивания беременности и перинатальной патологии. Была разработана тактика ведения и методы лечения беременных с данной патологией. Анализ результатов показал, что включение в комплексную терапию холестатического гепатоза беременных плазмафереза и гемосорбции повышает эффективность проводимого лечения, улучшает клинико-лабораторные показатели, способствует созданию оптимальных условий для пролонгирования беременности и уменьшению перинатальных осложнений.

■ **Ключевые слова:** холестатический гепатоз, плазмаферез, гемосорбция

Введение

Холестатический гепатоз является серьезным осложнением беременности. Отмечена связь этой патологии с повышенной частотой преждевременных родов и перинатальной патологией. По данным акушерской секции Королевского Госпиталя Принца Альфреда из рассмотренных 56-ти случаев с холестатическим гепатозом беременных показатель преждевременных родов составил — 36%, а перинатальной смертности — 11% [13, 14, 15].

В настоящее время разрабатываются новые подходы в изучении патогенеза, диагностики и лечения холестатического гепатоза беременных. Вопрос о природе этой патологии связан с нарушением процесса транспортировки желчи на уровне гепатоцита и желчных капилляров. Понятие холестатического гепатоза включает в себя процесс уменьшения поступления в двенадцатиперстную кишку желчи вследствие нарушения ее образования, экскреции и (или) выведения [6]. Современные представления о развитии этого процесса связаны с изучением транспортных процессов внутри гепатоцитов, ответственных за перемещение составных частей желчи через мембрану клетки в желчные капилляры. При расшифровке структуры транспортных белков мембраны гепатоцита и внутриклеточных транспортных белков были обнаружены и врожденные дефекты их строения, в результате чего происходит нарушение процесса выведения составных частей желчи, а это в свою очередь приводит к задержке в организме веществ, в норме удаляемых с желчью через кишечник. Более 2/3 объема сухого осадка желчи составляют желчные кислоты, накопление которых в повышенных концентрациях приводит к повреждению мембраны гепатоцита вследствие растворения липидов, входящих в структуру мембраны, а также в результате повреждения желчными кислотами мембраны митохондрий. Непосредственной причиной холестаза является нарушение метаболизма самих желчных кислот. В частности, как новый класс метаболических болезней печени описаны врожденные дефекты синтеза желчных кислот в печени из холестерина. Отсутствие первичных желчных кислот в желчи сопровождается образованием антипичных желчных кислот, не секретлируемых транспортными системами мембран гепатоцитов. Такие метаболические нарушения развиваются при холестатическом гепатозе во время беременности и при приеме контрацептивов [6]. Таким образом, можно предположить, что эти дефекты играют ведущую роль в развитии данной патологии, а беременность является лишь провоцирующим фактором.

Основными клиническими проявлениями холестатического гепатоза беременных является кожный зуд, диспептические расстройства (изжога, тошнота, снижение аппетита, рвота), изменения лабораторных показателей.

Цель данного исследования состояла в выявлении факторов риска, изучении особенностей клинического течения и исходов беременностей при холестатическом гепатозе и в разработке более эффективных методов лечения данной патологии.

Материалы и методы исследования

Обследованы 103 беременные с холестатическим гепатозом в возрасте от 18 до 40 лет при сроке беременности от 24 до 40 нед (из них: со сроком беременности 24–29 нед — 15 чел., 30–36 нед — 58 чел., 37–40 нед — 30 чел.). Первородные — 39 чел., повторобеременные — 64 чел., из последних: первородящие — 44 чел., повторнородящие — 20 чел.

Из обследованных беременных с холестатическим гепатозом выделены 2 группы пациентов:

I группа — 73 беременных с традиционной «базисной» терапией, включающую гепатопротекторы (хофитол 5 мл внутривенно капельно на 400 мл физиологического раствора в течение 7–10 дней или по 1 таб. 3 раза в день, гепабене 1 таб. 2 раза в день 14–21 дн., урсосальк 1 кап. 2 раза 14 дн., урсосан 1 кап. 2 раза 14 дн.); антиоксиданты в виде инфузии аскорбиновой кислоты 5%-ной — 5,0 и унитиола 5,0 на 400 мл 5%-ного раствора глюкозы, витамин Е 1 кап. 2 раза; энтеросорбенты (полифепан 1 ст. л. 2 раза 14 дн., активированный уголь до 10 таб./сут 14 дн.); пробиотики (ламиналакт 2 др. 3 раза, энтерол 5 доз 3 раза 14–21 дн. и др.), поливитамины.

II группа — 30 беременных, которым на фоне «базисной» проводилась и эфферентная терапия — мембранный плазмаферез на аппарате «Феникс» с плазмодифильтрами «Роса» с удалением 600–800 мл плазмы (около 0,3 объема циркулирующей плазмы) — 4 сеанса через день, а также гемосорбция на аппарате «Феникс» с пропусканием 4–7 л крови через колонки ВНИИТУ-1 (1–1,5 объема циркулирующей крови) — 1–2 сеанса [3].

У всех 30 беременных II группы, которым применялась эфферентная терапия, была тяжелая степень холестатического гепатоза с выраженным генерализованным кожным зудом со следами расчесов, а также диспептические расстройства (изжога, тошнота, отсутствие аппетита), нарушение сна, раздражительность, плохое настроение. Возраст беременных в этой группе составил 28–33 лет, срок беременности 27–34 нед, из них:

- первобеременные — 9 чел.;
- повторобеременные — 21 чел.;
- первородящие — 18 чел.;
- повторнородящие — 12 чел.

Всем беременным проводилось общеклиническое и биохимическое обследование. Определялся уровень «холестатических» ферментов — общей щелочной фосфатазы (ОЩФ), плацентарной щелочной фосфатазы (ПЩФ), γ -глутамилтранспептидазы (γ -ГТ), а также билирубина, холестерина, АЛТ, АСТ. Кроме того, определялся уровень средних молекул, диеновых конъюгат, антирадикальной активности, как показателей активации перекисного окисления липидов и эндогенной интоксикации [1, 12].

Расчеты проводились с использованием критерия парных сравнений, также методом вычисления вероятности ошибки по критерию Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

Классическими клиническими проявлениями холестатического гепатоза беременных являются кожный зуд, диспептические расстройства, изменения лабораторных показателей. Необходимо отметить, что эти симптомы появляются при значительном нарушении экскреторной функции гепатоцитов и не всегда являются ранними [6, 9].

В начальной стадии и при умеренно выраженном холестатическом гепатозе у 24 беременных I группы клинически значимыми симптомами были диспептические расстройства. При этом наиболее часто беременные жаловались на изжогу, тошноту, снижение или отсутствие аппетита. У 5 беременных отмечалась рвота с примесью желчи.

При тяжелом течении холестатического гепатоза у 79 беременных основным «маркером» холестатического гепатоза беременных являлся генерализованный кожный зуд различной интенсивности с преимущественной локализацией на коже передней брюшной стенки, предплечий, голеней, усиливающийся в ночное время. Зуд кожи значительно ухудшал качество жизни пациенток, усиливая раздражительность, нарушая сон, настроение.

Природу кожного зуда традиционно объясняют раздражением нервных окончаний дермы и эпидермиса желчными кислотами, хотя прямая корреляция между выраженностью зуда и уровнем желчных кислот не отмечена [6]. Экскреция желчных кислот нарушается сравнительно рано, поэтому их определение в сыворотке крови имеет большое значение в диагностике холестаза [5].

Но необходимо отметить, что в последнее время в возникновении кожного зуда предпо-

Таблица 1

Клинические проявления холестатического гепатоза беременных

Симптом	Количество больных	
	Абсолютное число (n = 103)	Частота (%)
Зуд кожи	79	76,7
Диспепсия:	54	52,4
— изжога	40	38,8
— тошнота	50	48,5
— снижение аппетита	45	43,7
— рвота	5	4,8
Желтуха	28	27,2
Нарушение сна	79	76,7
Раздражительность, ухудшение настроения	49	47,6

лагают участие эндогенных опиатов, которые в избыточном количестве синтезируются в печени при холестазах. Косвенным подтверждением возможной роли эндогенных опиатов в развитии зуда может служить уменьшение или исчезновение последнего при использовании антагонистов опиатных рецепторов [6, 4].

Желтуха была у 28 беременных, но интенсивность ее была незначительной, что вероятно, объясняется нерезким повышением билирубина до 40–50 мМ/л.

Основные клинические проявления холестатического гепатоза сведены в таблице 1.

В клинической практике диагностика холестатического гепатоза беременных осуществляется с помощью определения активности «холестатических» ферментов — ОЩФ и γ -ГТ. На начальных этапах поражения гепатоцитов уровень ОЩФ может оставаться в пределах нормы и повышаться лишь при явных признаках поражения печени. Необходимо отметить, что уровень ОЩФ часто возрастает еще до выявления желтухи и может оставаться повышенным после ее исчезновения [11]. Повышение актив-

ности γ -ГТ обычно наблюдается при холестазах одновременно с увеличением активности ОЩФ. Однако известно, что диагностической особенностью холестатического гепатоза беременных является отсутствие повышения уровня γ -ГТ [6], что подтвердилось и в настоящем исследовании — ни в одном случае повышения уровня γ -ГТ не отмечалось.

Повышение холестерина и билирубина при холестатическом гепатозе беременных происходит позднее и не во всех случаях [6, 9]. У беременных с умеренными проявлениями гепатоза отмечалось лишь незначительное повышение билирубина до уровня 20–26 мкМ/л. У беременных с тяжелой степенью гепатоза отмечалось повышение билирубина от 24 до 89 мМ/л (у 28 беременных билирубин превышал 30 мкМ/л). Отмечалось и повышение содержания холестерина от 7 до 9 мМ/л.

Длительный холестатический гепатоз беременных, независимо от его этиологии, вызывает некробиоз гепатоцитов в результате detergentного действия желчных кислот, вследствие чего отмечается повышение уровня АЛТ, АСТ [9]. В настоящем исследовании также выявлено повышение уровней АЛТ и АСТ в 2–3 раза при умеренно выраженном гепатозе и до 8–10 раз — при тяжелой его степени.

Более подробно характер изменений биохимических показателей представлен в табл. 2.

В практике ведения беременных с холестатическим гепатозом основным терапевтическим подходом является «щадящий» лекарственный режим, включающий отмену как можно большего количества лекарственных средств, особенно гормональных, антибактериальных и других гепатотоксичных препаратов [8].

Беременным I группы проводилась лишь так называемая «базисная» терапия, включающая гепатопротекторы, антиоксиданты, зубиотики, энтеросорбенты. Тем не менее при наблюдении и клинико-лабораторном обследовании у беременных этой группы отмечалось усиление кожного зуда и диспептических

Таблица 2

Изменения биохимических показателей при холестатическом гепатозе у беременных

Биохимические показатели крови	Норма	Легкая степень заболевания (n = 24)	Тяжелая степень заболевания (n = 79)
АЛТ (ед./л)	5–30	81,04±9,04	285,00±30,55***
АСТ (ед./л)	5–35	67,50±4,71	174,20±20,94***
Билирубин (мкМ/л)	3,4–20,5	27,59±1,98	33,66±3,70
ОЩФ (ед./л)	80–270	365,5±21,5	648,8±33,9***
Холестерин (мМ/л)	до 5,5	6,80±0,31	8,83±0,30***

*** — $p < 0,001$.

Таблица 3

Динамика биохимических показателей у беременных I группы

Биохимические показатели крови	Норма	Начало заболевания (n = 44)	Перед родами (n = 44)
АЛТ (ед./л)	5–30	60,03±14,01	134,50±14,74***
АСТ (ед./л)	5–35	57,44±14,41	87,41±8,93
Билирубин (мкМ/л)	3,4–20,5	15,22±0,95	22,49±1,72***
ОЩФ (ед./л)	80–270	278,00±28,52	478,50±58,28***
ПЩФ (ед./л)	—	145,10±15,26	179,10±27,81***
Холестерин (мм/л)	до 5,5	6,52±0,38	7,45±0,31

*** — $p < 0,001$.

расстройств. В течение 2–3 нед от начала заболевания отмечалось повышение всех «холестатических» показателей, динамика которых представлена в табл. 3.

У 5-ти беременных I группы произошли преждевременные роды при сроке 35–36 нед, в двух случаях — антенатальная гибель плода при сроке 35–36 нед. Гипотрофия плода на фоне хронической фетоплацентарной недостаточности была у 10-ти беременных с холестатическим гепатозом. 12 беременных были родоразрешены путем операции кесарева сечения; у 15-ти — околоплодные воды были густо окрашены меконием; у 12-ти — в родах отмечалась слабость родовой деятельности (продолжительность родов составила более 10 ч).

Известно, что гепатоциты представляют собой единую систему, в связи с этим любой патологический процесс в пределах печени может способствовать развитию холестатического гепатоза, поэтому большое значение имеет выявление факторов риска, неблагоприятно воздействующих на функцию печени, особенно во время беременности.

При анализе выявленных факторов риска у

беременных с холестатическим гепатозом обращает на себя внимание высокая частота и длительность применения антибактериальных и (или) гормональных средств до или во время беременности. У 76-ти беременных до и во время беременности выявлена скрытая урогенитальная инфекция, в связи с чем им проводилась (в некоторых случаях неоднократно) антибактериальная терапия (доксциклин до беременности, вильпрафен, сумамед, рулид, ревамицин, трихопол). 17 беременных связывали возникновение кожного зуда с аллергической реакцией на фоне приема антибиотиков или других препаратов (актовегин, эссенциале, трентал и др.). У 12-ти беременных симптомы холестатического гепатоза возникли после ОРВИ с повышением температуры до 37,5–38 °С.

Первое место в структуре заболеваний, встречающихся при холестатическом гепатозе, занимали заболевания ЖКТ — 77%, в том числе перенесенные до беременности вирусные гепатиты, из которых наиболее часто встречался вирусный гепатит А — 10%.

Из заболеваний эндокринной системы на первом месте были диффузный нетоксический

Таблица 4

Изменение биохимических показателей крови при применении эфферентной терапии

Биохимические показатели крови	Норма	До проведения эфферентной терапии (n = 30)	После проведения эфферентной терапии (n = 30)
АЛТ (ед./л)	5–30	269,2±30,14	73,06±11,36***
АСТ (ед./л)	5–35	175,3±25,51	49,38±8,88***
Билирубин (мкМ/л)	3,4–20,5	26,11±3,06	11,78±0,70***
ОЩФ (ед./л)	80–270	543,00±48,34	427,80±48,3
ПЩФ (ед./л)	—	141,10±15,19	151,00±13,68
ПЩФ/ОЩФ (%)	—	26,00±1,78	37,95±2,50**
Холестерин (мм/л)	до 5,5	7,34±0,26	5,44±0,27***

** — $p < 0,01$;
*** — $p < 0,001$.

Таблица 5

Показатели ПОЛ, антирадикальной активности до и после эфферентной терапии

Биохимические показатели крови	Норма	До проведения эфферентной терапии (n = 30)	После проведения эфферентной терапии (n = 30)
Диеновые конъюгаты (мкМ)	2,7–4,1	6,52±0,29	4,28±0,24***
Антирадикальная активность (мкМ)	760,0–900,0	660,3±20,4	839,3±22,4***

*** — $p < 0,001$.

зоб, требующий длительного приема L-тироксина, и различные нарушения функции яичников (гиперпролактинемическая недостаточность яичников, недостаточность лютеиновой фазы, гиперандрогении смешанного генеза, ПКЯ, НГЭ), в результате которых пациентки до и во время беременности принимали гормональные препараты (парлодел, дюфастон, дексаметазон, диане-35, золадекс и др.).

У 9 пациенток с холестатическим гепатозом беременность протекала на фоне ожирения I–II–III степени.

При изучении этиологии и патогенеза холестатического гепатоза беременных выявлено нарушение процессов транспортировки составных компонентов желчи и накопление желчных кислот и других ксенобиотиков, обладающих гепатотоксическим эффектом, нарушающих функцию печени, в первую очередь дезинтоксикационную. Необходимо учитывать, что сама по себе беременность увеличивает нагрузку на все органы и системы, в том числе и печень, а использование большого количества лекарственных препаратов, особенно гепатотропных, еще больше ухудшают ситуацию. Известно, что механизм действия эфферентных методов основан на процессах детоксикации путем экстракорпоральной элиминации экзогенных и эндогенных токсических веществ, поэтому данные методы и были включены в комплексную терапию холестатического гепатоза беременных. При выборе метода эфферентной терапии приоритетными были плазмаферез и гемосорбция.

Помимо детоксикационного механизма действия, плазмаферез и гемосорбция в совокупности обеспечивают и антиоксидантный эффект, удаляя из организма продукты свободнорадикального окисления, что приводит к увеличению активности факторов антиоксидантной защиты, а также и реокорректирующий эффект, уменьшая вязкость крови, снижая периферическое сопротивление, улучшая тем самым процессы микроциркуляции, нормализуя измененный тканевой метаболизм. Обеспечивается и иммунокорректирующий эффект путем элиминации ЦИК, антигенов, изменяя «направленность» иммунного ответа, а квантовая фототерапия (лазерное облучение крови) еще

больше стимулирует систему иммунной защиты [3, 7, 10].

Уже после первой процедуры плазмафереза и особенно после гемосорбции отмечалось значительное уменьшение кожного зуда и полное его исчезновение после всего курса эфферентной терапии. У 28 беременных исследуемой группы удалось достичь значительных положительных результатов, хотя у двух беременных с холестатическим гепатозом на фоне сахарного диабета добились лишь снижения интенсивности кожного зуда. Восстановление аппетита и общего самочувствия беременных с исчезновением изжоги и тошноты, рвоты отмечалось уже после 2–3 процедуры плазмафереза.

Динамика лабораторных показателей у беременных II группы представлена в таблице 4.

Из таблицы 5 видно, что уровень билирубина снижался до нормальных показателей (уже после первой процедуры плазмафереза). На фоне проводимой эфферентной терапии отмечалось постепенное снижение АЛТ, АСТ (после первой процедуры — на 10%, после второй — на 25%, после четвертого сеанса — более, чем на 50%). После окончания всего курса эфферентной терапии отмечалось четырехкратное снижение печеночных ферментов.

Таблица 6

Исходы беременности с холестатическим гепатозом в исследуемых группах

Осложнения беременности и родов	Беременные I группы (n = 44)		Беременные II группы (n = 30)	
	Абс. число	M±m, %	Абс. число	M±m, %
Преждевременные роды	5	11,3±4,8	0	0
Кесарево сечение	12	27,3±6,7	3	10,0±5,5
Гипоксия плода	15	34,1±7,1	0	0
Гипотрофия плода	10	22,7±6,3	0	0
ХФПН	10	22,7±6,3	0	0
Антенатальная гибель плода	2	4,5±3,1	0	0
Слабость родовой деятельности	12	27,3±6,7	0	0



Уровень ОЩФ снижался лишь после всего курса эфферентной терапии на 20% у 28 беременных, и лишь у 2-х беременных с холестатическим гепатозом и сахарным диабетом уровень ОЩФ оставался на исходном уровне или снижался незначительно (на 3–4%). Во всех случаях после завершения эфферентной терапии увеличивался уровень плацентарной щелочной фосфатазы (ПЩФ) на 10–15%, что свидетельствовало об улучшении функции плацентарного комплекса.

В настоящее время получены доказательства участия свободных радикалов (СР) в развитии гепатобилиарной патологии. Известно, что биологическая роль СР кислорода определяется с одной стороны их защитной функцией, связанной с активацией фагоцитов, с другой — токсическим действием, ведущим к клеточному повреждению, причем повреждению свободными радикалами могут быть подвержены все компоненты клетки — липиды, белки, нуклеиновые кислоты. Свободнорадикальная деструкция липидов основана на способности СР повреждать фосфолипиды мембраны клетки, активизируя в них процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ). Продукты ПОЛ вызывают значительные повреждения мембранных структур, приводя к серьезным расстройствам клеточного метаболизма.

Конечными продуктами ПОЛ являются диеновые конъюгаты — гидроперекиси липидов, при образовании которых в молекуле жирной кислоты формируются сопряженные двойные связи. Определяя уровень диеновых конъюгатов можно судить об интенсивности протекания процесса ПОЛ [1,12]. Эффективность эфферентной терапии по нормализации процессов ПОЛ и антирадикальной активности представлена в таблице 5.

Разработанный таким образом комплексная терапия холестатического гепатоза беременных с применением плазмафереза и гемосорбции создала оптимальные условия для дальнейшего пролонгирования беременности до доношенного срока и возможность подготовки беременной к родам.

Значительные положительные сдвиги клинико-лабораторных показателей у беременных II группы определили и значительно лучшие исходы беременности, что представлено в таблице 6.

Заключение

Таким образом, проанализировав причины возникновения, особенности течения и факторы риска холестатического гепатоза во время беременности, была предпринята попытка разработки более рациональной тактики ведения беременных с этой патологией с целью создания оптимальных условий для возможного

продолгования беременности и уменьшения перинатальных осложнений, что и было получено в результате проделанной работы.

Результаты проведенного исследования с достаточной убедительностью показали, что применение эфферентной терапии (плазмаферез, гемосорбция) в комплексном лечении беременных с холестатическим гепатозом способствует улучшению клинического течения заболевания, нормализации клинико-биохимических показателей, оказывает положительное влияние на исход беременности.

Литература

1. Арутюнян А. В., Дубинина Е. Е., Зыбина Н. Н. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма // Методические рекомендации. — СПб., 2000. — 103 с.
2. Блюгер А. Ф., Майоре А. Я., Горштейн Э. С., Елисеева Е. И., Копылова Т. Н., Сниедезе Т. Н., Залцмане В. К. Характеристика нарушений целостности мембран клеток печени при некоторых видах поражения органа // Успехи гепатологии / Под ред. проф. А. Ф. Блюгера. — Сборник научных статей. — Рига, 1981. — Вып. IX. — С. 5–24.
3. Воинов В. А. Эфферентная терапия. Мембранный плазмаферез // М., 2002. — 270 с.
4. Генес С. Г. Роль печени в обмене гормонов и в регуляции их содержания в крови // Архив патологии. — М., 1977. — Т. 39. — Вып. 6. — С. 74–79.
5. Иванченкова Р. Я. Некоторые аспекты желчеобразования // Клиническая медицина. — М., 1999. — № 7. — С. 18–22.
6. Кан В. К. Холестаз: новое в патогенезе, диагностике и лечении // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — М., 1997. — № 3. — С. 25–29.
7. Кулаков В. Н., Серов В. Н., Абубакирова А. М., Федорова Т. А. Интенсивная терапия в акушерстве и гинекологии // М., 1988. — 205 с.
8. Линева О. И., Осадченко Е. Ю., Нестеренко С. А., Шмигель Ю. В., Гаврилова Т. А. Клиника и лечение холестатического гепатоза // Акушерство и гинекология. — М., 2000. — № 2. — С. 15–17.
9. Майер К. П. Гепатит и последствия гепатита // Практическое руководство. — М., 2000. — 423 с.
10. Радченко В. Г., Ермолов С. Ю., Смирнов О. А., Зиновьева Е. Н., Сабурова Г. С. Эффективность плазмафереза и лазеротерапии в комплексном лечении больных с хроническими заболеваниями печени. // Эфферентная терапия. — СПб., 1998. — Т. 4. — № 3. — С. 36–40.
11. Терлецкая Л. М. Сравнительная оценка диагностического значения определения 5-нуклеотидазы и щелочной фосфатазы в сыворотке крови больных с заболеваниями печени и желчных путей // Вестник хирургии им. Грекова. — М., 1981. — Т. 127. — № 10. — С. 47–51.
12. Швецова М. М., Барботько А. А., Лукьянчиков Г. Ф., Охотников О. И., Луньков В. Д. Влияние застоя желчи на перекисное окисление липидов и структурный состав желчи в эксперименте in vitro // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — М., 1998. — Т. 125. — № 2. — С. 200–203.
13. Fisk N. M., Storey G. N. B. Fetal outcome in obstetric cholestasis // British Journal of Obstetrics and Gynaecology. — November, 1988. — Vol. 95. — P. 137–143.
14. Heinonen S., Kirkinen P. Pregnancy Outcome with intrahepatic cholestasis // British Journal of Obstetrics and Gynaecology. — August, 1999. — Vol. 94. — N 2. — P. 189–93.

15. Reid R., Ivey K. J., Rencoret R. H., Storey B. Fetal complications of obstetric cholestasis // *British Medical Journal*.— April, 1976.— N 1.— P. 870–872.

CHOLESTATIC HEPATOSIS IN PREGNANT WOMEN:
PATHOGENESIS, SYMPTOMS, THERAPY.

Deryabina N. V.,
Ailamazjan E. K., Voinov V. A.

■ **The summary:** This work studies causes, risk factors, features of the course and outcomes in 103 pregnant women

with cholestatic hepatitis. The problem is significant due to the increased frequency of failure to carry the term and of perinatal pathology. Management tactics and methods for treating pregnant women with this pathology were developed. An analysis of the results indicated that including in complex therapeutic treatment of cholestatic hepatitis in pregnancy plasmapheresis and haemosorbition increases the effectiveness of the treatment provided, improves clinico-laboratory parameters and aids to create optimal conditions for the prolongation of pregnancy and the reduction of perinatal complications.

■ **Key words:** cholestatic hepatitis, plasmapheresis, haemosorption

Краснопольский В. И.,
Логутова Л. С., Гаспарян Н. Д.,
Магилевская Е. В.

АЛЬТЕРНАТИВНОЕ РОДОРАЗРЕШЕНИЕ БЕРЕМЕННЫХ С ОПЕРИРОВАННОЙ МАТКОЙ

Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии МЗ РФ, Москва

■ В статье описан 12-летний опыт родоразрешения беременных с рубцом на матке после кесарева сечения. Родоразрешены 723 женщины: у 465 произведено повторное кесарево сечение, у 258 — произошли самопроизвольные роды. Описаны показания к повторному кесареву сечению и интраоперационные осложнения а также тактика ведения самопроизвольных родов у рожениц с оперированной маткой. Сделан вывод, что роды через естественные родовые пути у беременных с рубцом на матке после кесарева сечения в нижнем маточном сегменте должны являться альтернативой повторному кесареву сечению.

■ **Ключевые слова:** оперированная матка, кесарево сечение, самопроизвольные роды

Конец XX столетия войдет в историю акушерства как период либеризации показаний к кесареву сечению и высокой частоты этой родоразрешающей операции. Цель, которую преследовали акушеры, расширяя показания к абдоминальному родоразрешению, — снижение перинатальной заболеваемости и смертности. Но сегодня мы вынуждены констатировать, что резерв этого снижения только с помощью оперативных родов исчерпан. Даже в тех родовспомогательных учреждениях, где частота кесарева сечения достигла 40 и более процентов, и можно было ожидать значительного снижения перинатальной смертности, прогнозы эти не стали реальностью.

Итогом же чрезмерного увлечения акушеров кесаревым сечением явилось нарастающее из года в год число женщин репродуктивного возраста с оперированной маткой. Ведение последующих беременностей и, особенно, родоразрешение этого контингента женщин — серьезная проблема. Поэтому в большинстве акушерских стационаров постулат «одно кесарево сечение — всегда кесарево сечение» остается непререкаемым.

В то же время прослеживается тенденция отрицательного отношения к кесареву сечению самих женщин, которые уже однажды эту операцию перенесли. Многие из них при последующей беременности неоднократно обращаются в акушерские стационары в поисках родильного дома, где им будет предоставлена возможность родов через естественные родовые пути, но в большинстве случаев поддержки в этом не находят.

Отказ акушеров от проведения консервативных родов после абдоминального родоразрешения продиктован прежде всего страхом перед разрывом матки. Хотя уже доказано исследованиями, занимающимися этой проблемой, что частота этого осложнения не превышает 3%, причем риск разрыва матки во время беременности выше, чем во время родов [1–9], и «любое родовспомогательное учреждение, готовое к оказанию экстренной помощи при тяжелой акушерской патологии, должно справляться и с задачей ведения вагинальных родов у беременных после кесарева сечения» [6].

Безусловно, акушер, занимающийся проблемой родоразрешения беременных с оперированной маткой, должен быть готов к тому, что в единичных случаях может произойти разрыв матки в процессе родов. Но даже при самом неблагоприятном исходе этих родов «лечение разрыва матки по рубцу в нижнем маточном сегменте не требует сверхординарного оборудования, а ведение родов у женщин после кесарева сечения мало чем отличается от ведения любых других родов» [6]. И искусство акушера проявляется не столько в том, чтобы не допустить разрыв, хотя это тоже важно, сколько в том, чтобы своевременно и быстро завершить роды оперативно и с благоприятным исходом для матери и плода.

Московский областной НИИ акушерства и гинекологии занимается проблемой родоразрешения беременных после кесарева сечения на протяжении 12 лет. В среднем в институте ежегодно около 40–50% беременных с рубцом на матке рожают че-

рез естественные родовые пути. За этот период в институте родоразрешены 723 женщины с рубцом на матке. У 465 произведено повторное абдоминальное родоразрешение, у 258 — произошли самопроизвольные роды.

Показания к повторному кесареву сечению были в основном сочетанными и лишь в 24% основным показанием к операции явился рубец на матке.

К абсолютным показаниям к кесареву сечению, с нашей точки зрения, следует относить:

- корпоральный рубец на матке;
- два и более рубцов на матке после кесаревых сечений в нижнем маточном сегменте;
- несостоятельный рубец на матке по клиническим и экоскопическим признакам;
- предлежание плаценты к рубцу на матке;
- категорический отказ беременной от самопроизвольных родов.

Интраоперационно несостоятельность поперечного рубца на матке, включая и разрывы, была диагностирована только у 8,3% беременных, что подтверждает мнение, что риск разрыва матки после кесарева сечения в нижнем маточном сегменте невысок.

Для оценки состояния рубца на матке необходимо анализировать клинические и экоскопические признаки его несостоятельности.

К клиническим симптомам несостоятельности рубца мы относим локальную болезненность в области нижнего маточного сегмента. На этот симптом указывали сами беременные, и он был выявлен при пальпации матки в области предполагаемого рубца.

К экоскопическим признакам несостоятельности рубца на матке, расположенного в нижнем маточном сегменте, следует относить не только и не столько общую толщину рубца, сколько ее равномерность. Мнение о том, что рубцы, имеющие толщину менее 5 мм, — не полноценны, нашими данными не подтверждается.

Мы располагаем случаями самопроизвольных родов при равномерной толщине рубца 3–4 мм (рис. 1) с хорошей его васкуляризацией. Кстати, такова толщина и интактного нижнего сегмента матки в конце беременности и в родах. Рубец же, где имеются локальные истончения, независимо от его общей толщины (рис. 2), по нашему мнению, является неполноценным.

Как показали наши исследования, несостоятельными являются и так называемые «толстые» рубцы. При анатомической полноценности (толщина их была не менее 5–7 мм) в них преобладали элементы соединительной ткани (морфологическая неполноценность), и роды у этих женщин в связи с функциональной неполноценностью рубца чаще всего заканчивались повторной операцией (рис. 4).



Рис. 1. Состоятельный (преимущественно мышечный, равномерной толщины) рубец на матке

При совпадении клинических и экоскопических симптомов несостоятельности рубца на матке беременности была завершена плановым повторным кесаревым сечением.

Анализ интра- и послеоперационных осложнений повторных кесаревых сечений показал, что эта операция не может быть отнесена к разряду технически простых и безопасных оперативных вмешательств как для матери, так и для плода. И показания к нему должны быть еще более аргументированы, чем к первому.

У 54,3% оперированных женщин по вскрытию брюшной полости обнаружен спаечный процесс, в 18,3% он был выраженным, что у 7 больных явилось причиной ранения кишечника и у 5 — мочевого пузыря, а у 6 — потребовало резекции большого сальника. В связи с этим у 22,7% детей извлечение было затрудненным, извлечены в состоянии «наркотической депрессии». У 36,6% новорожденных ранний неонатальный период осложнился энцефалопатией гипоксически-ишемического генеза.



Рис. 2. Васкуляризация состоятельного рубца на матке



Рис. 3. Анатомически неполноценный (неравномерной толщины) рубец на матке

Средняя продолжительность операции была почти в 1,5 раза больше, чем первого кесарева сечения.

Гипотоническое кровотечение осложнило операцию в 12,3% случаев, и она закончилась у 22 (4,7%) больных экстирпацией матки. В 18 случаях разрез на матке при извлечении головки плода перешел в продольный разрыв нижнего сегмента, что сопровождалось кровотечением и потребовало дополнительного гемостаза.

В послеоперационном периоде почти всем роженицам с профилактической целью были назначены антибиотики широкого спектра действия. И тем не менее частота осложнений после повторного кесарева сечения была довольно высокой и составила 16,5%.

Менее чем у половины (42,5%) детей, извлеченных при повторном кесаревом сечении, состояние было расценено как удовлетворительное (8–9 баллов по шкале Апгар).

Таким образом, в современных условиях только наличие рубца на матке не может являться показанием к повторной операции.

Но с другой стороны, мы не разделяем мнение некоторых акушеров, которые считают, что всем женщинам с оперированной маткой нужно проводить «пробные роды». По нашему мнению, необходим тщательный отбор этого контингента беременных на самопроизвольные роды.

После тщательного обследования из 723 беременных с оперированной маткой, поступивших в институт за истекшие 12 лет, 298-ми были запланированы самопроизвольные роды. Роды *per vias naturales* произошли у 258. Что составило 87%, у 40 рожениц они закончились экстренным кесаревым сечением при возникших акушерских осложнениях, которые не могли быть прогнозированы до начала родовой деятельности.

Наиболее благоприятным контингентом

среди беременных с рубцом на матке являются женщины, у которых в анамнезе до первого кесарева сечения были самопроизвольные роды, либо операция произведена в процессе родов при полном или почти полном открытии маточного зева. И тем не менее у 38% родоразрешенных первая операция была плановой, то есть предстояли первые роды через естественные родовые пути. Показания к первому кесареву сечению у 75% беременных были преходящими.

У 12 женщин в анамнезе было два кесаревых сечения. Показанием ко второй операции было наличие рубца на матке. Во время повторной операции рубец был иссечен. Акушерские операции «два рубца на матке после двух кесаревых сечений» и рубец на матке после двух кесаревых сечений принципиально разные. Если в первом случае показано плановое кесарево сечение, то во втором — возможны самопроизвольные роды.

Заслуживает внимания тот факт, что у 32% женщин первое кесарево сечение произведено в родах по поводу аномалий родовой деятельности, не поддающихся медикаментозной коррекции. Возраст всех этих рожениц перед первой операцией был менее 25 лет. В наших же условиях, имея рубец на матке и еще больший риск аномалий, все они были родоразрешены через естественные родовые пути. Поэтому адекватность корригирующей терапии в процессе первых родов у нас всегда вызывала сомнения.

У 18 женщин единственным показанием к первой операции была миопия средней и высокой степени. После заключения окулиста о возможности самопроизвольных родов при настоящей беременности все они также были родоразрешены через естественные родовые пути. Эти факты свидетельствуют о том, что показания к первому кесареву сечению действительно не всегда бывают достаточно обоснованными.

У 37% женщин в анамнезе были перинатальные потери как после самопроизвольного родоразрешения, так и после кесарева сечения. К моменту настоящего родоразрешения 52 пациентки не имели детей. Этот факт играл большую роль в настрое женщин на повторную операцию. Однако длительная методическая работа на протяжении всей беременности (женщины наблюдались в НКО института с ранних сроков), доверие и взаимопонимание между акушером и пациенткой позволили родоразрешить их через естественные родовые пути.

Методика зашивания разреза на матке была различной. В качестве шовного материала при зашивании матки в 75% случаев использован кетгут, в остальных — синтетические нити. Таким образом, мнение большинства акушеров о



Рис. 4. Морфологически неполноценный (соединительно-тканый) рубец на матке

том, что применение кетгута создает наиболее благоприятные условия для разрыва матки при последующих родах, наши данные не подтверждают.

Интервал между кесаревым сечением и настоящими родами был от одного года до 12 лет. Причем у 38% пациенток беременность наступила раньше, чем через три года после предыдущей операции, а у некоторых через 2–3 месяца.

Формирование рубца на матке происходит в течение 6–8 месяцев после операции. И если он сформировался как полноценный, то есть произошла так называемая мускуляризация рубца, риск его разрыва минимален даже через 1,5–2 года после кесарева сечения. При неполноценном рубце на матке ее разрыв может произойти и через 5, и через 10 лет.

В литературе дискутируется вопрос о том, что предпочтительнее при ведении родов у женщин с рубцом на матке: их индукция или самопроизвольное начало. Наши данные свидетельствуют о том, что при самопроизвольном начале родовой деятельности продолжительность родов достоверно ниже, чем при индукции (7 ч 50 мин \pm 1 ч 25 мин и 9 ч 35 мин \pm 1 ч 33 мин соответственно). Частота осложнений в процессе родов также была значительно меньше.

Большое значение в родоразрешении беременных с рубцом на матке имеет адекватное обезболивание — важное мероприятие, направленное на снятие родового стресса, и позволяющее акушеру объективно оценить реакцию роженицы на схватки.

Выбор метода анестезии у рожениц с состоятельным рубцом на матке должен быть индивидуальным и определяться в первую очередь характером акушерской или экстрагенитальной патологии. Рубец на матке не является проти-

вопоказанием ни к одному из методов обезболивания. У наших рожениц в 46,9% использованы наркотические анальгетики, в 34,0% — ДПА, в 16,0% — внутривенное капельное введение калипсола, у 5 рожениц быстрые роды были обезболены за счет азота с кислородом, произведена пудендальная анестезия и трем роженицам обезболивание не проведено (поступили в институт во II периоде родов).

В 17 случаях с целью лечения патологического прелиминарного периода либо предоставления медикаментозного сна-отдыха в процессе осложненных родов был использован ГОМК.

Большую дискуссию у акушеров вызывает возможность использования утеротоников в процессе самопроизвольных родов у рожениц с рубцом на матке.

У наших пациенток необходимость в применении окситоцина возникла в 20,9% случаев (у 32 женщин с целью родовозбуждения и у 22 — при слабости родовой деятельности). При самопроизвольном начале родовой деятельности окситоцин был использован только у 12 рожениц, при программных родах тономоторные препараты мы использовали значительно чаще.

Все роды закончились через естественные родовые пути с благополучным исходом для матери и плода. Опасность родостимуляции окситоцином у беременных с рубцом на матке необоснованно преувеличивается. Индивидуально подобранная доза сокращающих матку средств лишь восполняет дефицит эндогенного гормона в организме роженицы.

Все роды у рожениц с рубцом на матке проведены под тщательным мониторным контролем за состоянием плода и сократительной деятельностью матки, клинической оценкой состояния нижнего маточного сегмента. У 44% пациенток в процессе родов использовано ультразвуковое сканирование. Значение этого исследования в родах трудно переоценить: оно позволяет не только оценить статическое состояние рубца на матке, но и проследить за его изменениями во время схваток и в промежутках между ними. Увеличение толщины нижнего маточного сегмента во время схватки на 2–3 мм в результате сокращения мышечных волокон в период открытия маточного зева свидетельствует о состоятельности рубца.

Ультразвуковая цервикометрия позволила сократить число влагалищных исследований у рожениц с высоким риском оперативного родоразрешения. При эхографии во втором периоде родов мы также получили весьма ценные сведения: при полном открытии маточного зева и расположении головки в полости малого таза было обнаружено увеличение толщины нижнего маточного сегмента на 4–5 мм, что

было расценено как низкий риск разрыва матки во время потуг. Это позволило отказаться от операции наложения акушерских щипцов с целью выключения потуг, которую большинство исследователей считают обязательной у рожениц с рубцом на матке после кесарева сечения. В наших наблюдениях роды лишь в четырех случаях закончились этой операцией, показанием к которой явилась острая гипоксия плода.

В послеродовом периоде эхография использовалась нами в целях профилактики патологических кровопотерь, позволяя контролировать процесс отделения плаценты.

После выделения последа состояние стенок полости матки также изучалось с помощью эхоскопии, что позволило отказаться от ее контрольного ручного обследования. В сомнительных случаях или при отсутствии ультразвукового контроля данное обследование мы считаем обязательным.

Физиологическая кровопотеря была у 97% родильниц.

После самопроизвольных родов родилось 259 детей (одна двойня — масса новорожденных 2800 и 3000 г).

Роды были срочными у 233 рожениц, преждевременными — у 20 и запоздалыми — у 5.

Состояние новорожденных по шкале Апгар у 80% детей было расценено как удовлетворительное.

Послеродовый период у 97% рожениц и 95% новорожденных был неосложненным.

Анализ всех случаев разрыва матки показал, что они практически с одинаковой частотой происходят как во время беременности, так и в процессе родов (1,8 и 1,5 соответственно).

Известно, что в развитии родовой деятельности большую роль играет соотношение уровней эстрогенов и прогестерона в организме беременных накануне родов. Но гормоны осуществляют свое влияние на миометрий через систему рецепторов, в том числе стероидных, которые расположены в цитозоле и ядре миоцитов.

Логично предположить, что при наличии рубца на матке должен изменяться ее рецепторный аппарат. Поэтому с целью оценки анатомо-функционального состояния рубца мы изучили содержание стероидных гормонов (эстрадиола и прогестерона) в плазме крови и их рецепторов в миометрии у беременных и рожениц с оперированной маткой.

Рецепторы исследовались в биоптатах миометрии, полученных интраоперационно при повторном кесаревом сечении, а также из шейки матки с помощью конхотома в 37–38 недель беременности, а также в процессе самопроизвольных родов у рожениц с рубцом на матке.

Контрольную группу составили беременные

с интактной маткой, часть из которых была родоразрешена через естественные родовые пути, часть путем кесарева сечения.

Анализ результатов показал, что достоверных различий в уровне эстрадиола у беременных накануне родов не получено.

Уровень же прогестерона у беременных с несостоятельным рубцом на матке был достоверно ниже, чем в контрольной группе и при наличии состоятельного рубца.

Соотношение концентрации прогестерона и эстрадиола, то есть прогестерон-эстрогеновый индекс (P/E_2) у этих беременных также был достоверно ниже, чем в группах сравнения.

Уровень рецепторов эстрадиола (RE) в миометрии менялся незначительно, в то время как содержание рецепторов прогестерона (RP) при несостоятельном рубце было на 32% выше, чем у беременных с интактной маткой и на 13% выше при наличии состоятельного рубца.

Соотношение RP к RE у пациенток с неполноценным рубцом на матке свидетельствовало о дисбалансе стероидных гормонов. Все беременные с несостоятельным рубцом на матке были родоразрешены абдоминальным путем. Интраоперационно диагноз был подтвержден.

При наличии состоятельного рубца на матке беременность была завершена самопроизвольными родами.

Исследование уровня стероидных гормонов в процессе самопроизвольных родов у беременных с интактной и оперированной маткой констатировало идентичные тенденции, то есть некоторое увеличение концентрации эстрадиола в латентную фазу и его снижение в активную фазу родов по сравнению с концом беременности и обратная тенденция в содержании прогестерона.

В активную фазу родов у рожениц с рубцом на матке зарегистрировано двухкратное увеличение в миоцитах концентрации рецепторов как эстрадиола, так и прогестерона по сравнению с латентной фазой. При нормальном течении родов у беременных с интактной маткой содержание рецепторов эстрадиола в миометрии прогрессивно снижается, а прогестерона — увеличивается.

Сказанное свидетельствует о том, что у рожениц с рубцом на матке высок риск развития слабости родовой деятельности. Вот почему у 20,9% этого контингента беременных женщин в процессе родов были использованы утеротонины.

Безусловно, эти фундаментальные исследования были проведены ретроспективно, но они позволили нам убедиться в информативности клинических и эхоскопических признаков состоятельности или несостоятельности рубца на матке.

Низкие (< 800 нмоль) же концентрации прогестерона в периферической крови за 7–10 дней до родов, а также соотношение Р/Е₂ ниже 7,7–7,8 у беременных с рубцом на матке могут быть использованы как дополнительный проспективный диагностический признак несостоятельности рубца на матке после кесарева сечения.

Перинатальная смертность при родоразрешении беременных с рубцом на матке через естественные родовые пути составила 7,7‰ (при повторном кесаревом сечении — 38,6‰). Материнской смертности не было.

Таким образом, наш опыт родоразрешения беременных с рубцом на матке после кесарева сечения показал, что при тщательном отборе этого контингента женщин для повторных операций и самопроизвольных родов с учетом всех показаний и противопоказаний к тому или иному методу родоразрешения не менее чем у 40% беременных возможны роды через естественные родовые пути. Самопроизвольные роды при состоятельном рубце на матке, расположенном в нижнем маточном сегменте, не увеличивают ни материнский, ни перинатальный риск.

И даже в тех экстремальных ситуациях, когда происходит разрыв матки при беременности, так и в родах в крупных акушерских стационарах беременным должна быть оказана квалифицированная медицинская помощь, обеспечивающая жизнь и матери и ребенку.

Литература

1. Алипов В. И., Абрамченко В. В., Морозов В. В. Консервативное ведение беременности и родов у женщин с рубцом на матке // Оптимизация тактики ведения родов и кесарева сечения в современном акушерстве (тезисы к пленуму).— М.; Барнаул, 1988.— С. 76–81.
2. Афанасьев А. А. Ведение беременности и родов у женщин с рубцом на матке / Дис. канд. мед. наук.— Уфа, 1986.— 126 с.

3. Введенский Д. В. Ведение беременности и родов у женщин, перенесших кесарево сечение с поперечным разрезом матки / Автореф. дис. кан. мед. наук.— Минск, 1990.— 22 с.
4. Кулавский В. А., Афанасьев А. А. Консервативное родоразрешение женщин, перенесших ранее операцию кесарева сечения // Акуш. и гинекол.— 1987.— № 2.— С. 17–19.
5. Погорелова А. Б. Беременность и роды у женщин, перенесших кесарево сечение в регионе высокого паритета / Дис. д-ра мед. наук.— Ташкент, 1990.— 326 с.
6. Enkin M., Keirse M., Renfrew M., Neilson J. A. Guide to effective care in pregnancy and childbirth // Sweden, 1999.
7. Tramm B. L. Vaginal birth after cesarean section: controversies old and new // Clin. Obstet. Gynecol.— 1985.— Vol. 28.— N 4.— P. 735–744.
8. Jansen F. W., van Roosmalen J., Keirse M. J., Bennbroek-Graverhorst J. Vaginal delivery following cesarean section // Ned. Tijdschr. Geneesk.— 1989.— Vol. 133.— N 13.— P. 666–669.
9. Veridiano N. P., Thorne N. S., Ducey J. Vaginal delivery after cesarean section // Int. J. Gynaecol. Obstet.— 1989.— Vol. 29.— N 4.— P. 307–311.

ALTERNATIVE DELIVERY OF PREGNANT WOMEN WITH OPERATED WOMB

Krasnopolsky V. I.,
Logutova L. S.,
Gasparian N. D.,
Magilevskaia E. V.

■ **The summary:** In this article, 12-year delivery experience described of pregnant women with hem on womb after cesarean. Labored 723 women: in 465 the repeated cesarean were made, in 258 spontaneous delivery were happened. Depositions for repeated cesarean and intra-operational complications are given. Management tactics of spontaneous delivery in women in childbirth with hem on womb is described. It was decided, that delivery through natural delivery ways in women with hem on womb after cesarean in low uterine segment must be the alternative to repeated cesarean.

■ **Key words:** operated womb, cesarean, spontaneous delivery

Блощинская И. А.,
Петричко Т. А., Давидович И. М.

Дальневосточный государственный
медицинский университет, Хабаровск

ВАЗОРЕГУЛИРУЮЩАЯ ФУНКЦИЯ СОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ БЕРЕМЕННОСТИ И ГЕСТОЗЕ

■ В статье впервые приведены собственные данные авторов, указывающие на роль эндотелинов, системы оксида азота и белков теплового шока на вазорегулирующую функцию эндотелия сосудов, оцениваемую методом эндотелийзависимой вазодилатации. Доказана роль этих маркеров в нарушении вазорегулирующей функции эндотелия при гестозе.

■ **Ключевые слова:** беременность, гестоз, эндотелиальная дисфункция, белки теплового шока

Введение

В настоящее время ведущая роль в патогенезе гестоза отводится острому повреждению периферической сосудистой системы. Возникающая гипоперфузия тканей вследствие вазоконстрикции, гиповолемии, нарушений реологических свойств крови и гиперкоагуляции с развитием ДВС-синдрома неизбежно приводит к ишемическим повреждениям в тканях различных органов с формированием полиорганной недостаточности [10]. Важное место в этом процессе принадлежит функциональному состоянию эндотелия сосудов, который является одним из главных факторов регуляции сосудистого тонуса, иммунных реакций организма, состояния микроциркуляции и всех ее составляющих. Кроме того, эндотелий, являясь уникальной тканью, присутствует в основных органах-мишенях (печени, почках, ЦНС, матке, плаценте), изменения в которых при гестозе определяют исход для матери и плода [2, 9].

Среди многочисленных факторов эндотелиального происхождения безусловными маркерами эндотелиальной дисфункции являются оксид азота (NO), ангиотензинпревращающий фермент (АПФ), тромбомодулин и фактор фон Виллебранда [3, 9, 11, 15]. Кроме того, в последние годы большое значение в развитии эндотелиальной дисфункции отводится эндотелину-1,2 (ЭТ-1,2), способному как непосредственно, так и опосредованно через генерацию NO и образование ангиотензина II (А-II) влиять на изменение сосудистого тонуса [2]. Исследования, ведущиеся в этом направлении, при гестозе весьма немногочисленны и крайне противоречивы [3, 9].

Цель работы

Изучить в динамике вазорегулирующую функцию сосудистого эндотелия и содержание эндотелиальных факторов регуляции тонуса сосудов при неосложненной беременности, гестозе и на доклинической стадии развития гестоза.

Материалы и методы

Всего во II и III триместрах беременности было обследовано 126 женщин; все первобеременные; средний возраст $26,2 \pm 1,7$ лет. Зная у них течение беременности и исхода родов, они были разделены на следующие группы:

- группа ЗIII — 82 женщины в III триместре физиологической беременности;
- группа ЗII-Р — те же 82 женщины во II триместре физиологической беременности; оценку параметров функционального состояния сосудистого эндотелия у них проводили ретроспективно, зная исход течения беременности и родов;
- группа ГIII-О — 28 женщин в III триместре беременности, осложненной гестозом без артериальной гипертензии;
- группа ГIII-ОГ — 16 женщин в III триместре беременности, осложненной гестозом с ведущим симптомом артериальной гипертензии;

• группа ГП-Р — те же 44 женщины во II триместре беременности, учитывая течения беременности и родов, отнесенных к группе риска развития гестоза; оценку параметров функционального состояния сосудистого эндотелия у них также проводили ретроспективно; кроме того, в качестве контроля обследовали 16 здоровых небеременных женщин (ЗНБ) соответствующего возраста.

Исследование эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) осуществляли по методу [17] на аппарате «Simens Sonoline 1700» с помощью линейного датчика 7,5 МГц в В — режиме с цветным доплеровским картированием потока и спектральным анализом доплеровского сдвига частот. Исходно измеряли диаметр плечевой артерии и максимальную скорость кровотока в ней. Затем, для увеличения кровотока в артерии, на плечо накладывали манжетку сфигмоманометра, создавая в ней давление на 50 мм рт. ст. выше систолического АД в течение 5 мин. После чего повторно измеряли диаметр артерии и скорость кровотока в ней и оценивали процент изменений [4]. Содержание ЭТ-1,2 в плазме определяли радиоиммунным методом с помощью наборов фирмы «Amersham» — RPA 535, England. Определение активности АПФ проводили модифицированным флюориметрическим методом [1]. Активность NO-системы оценивали по суммарной экскреции с мочой стабильных метаболитов NO-нитратов и нитритов. Восстановление нитратов до нитритов в порции мочи осуществляли в реакторе-восстановителе «Nitrate reduktor» (фирма «World Preciston Instruments, Inc.», США). Интенсивность окраски измеряли спектрофотометрическим методом при длине волны 540 нм [8,20]. Содержание стресс-белков (HSP70) в лейкоцитах и в плазме крови определяли методом вестерн-блотт анализа с использованием реактивов и оборудования фирмы «Bio-Rad», USA. Содержание HSP70 оценивали по ширине и интенсивности окрашивания полос связывания антител, об их количестве судили по плотности пятна, выраженному в пикселях [5, 13]. Полученные результаты статистически обрабатывали с использованием пакета прикладных программ «Statistica for Windows 5.0».

Результаты

Установлено, что у женщин в III триместре физиологической беременности (группа ЗIII) ЭЗВД плечевой артерии имеет те же закономерности, что и у ЗНБ (см. табл. 1). Вместе с тем при беременности исходный средний диаметр плечевой артерии был достоверно больше, чем у ЗНБ женщин. По-видимому, увеличение при беременности диаметров артериальных со-

судов обусловлено повышенным содержанием в крови эстрогенов, которые, как известно, обладают вазодилатирующим эффектом [16]. Аналогичные изменения касались и исходной скорости кровотока в артериях. Подобное состояние артериального русла является физиологически необходимым, поскольку обеспечивает адекватный кровоток для плода при беременности [15]. После прекращения окклюзии у здоровых беременных (ЗIII) проба с реактивной гиперемией приводила к достоверному увеличению диаметра плечевой артерии и возрастанию скорости кровотока в ней по сравнению с исходным состоянием. Необходимо отметить, что процент увеличения диаметра сосуда и скорости кровотока в нем у женщин ЗIII группы по сравнению со ЗНБ был несколько меньшим, хотя абсолютные значения данных показателей были достоверно выше.

Ретроспективный анализ состояния ЭЗВД у этой же группы беременных во II триместре (ЗII-Р) не выявил принципиальных различий в проценте прироста диаметра артерии и скорости кровотока по сравнению с III триместром.

Таким образом, у женщин во II и III триместрах физиологической беременности сосудистая стенка в ответ на возрастающее «напряжение сдвига» адекватно реагирует возрастанием своего диаметра, что свидетельствует о сохранении у них вазорегулирующей функции эндотелия сосудов.

Однако особый интерес представляли данные о состоянии ЭЗВД при беременности, осложнившейся различными клиническими вариантами гестоза. Установлено, что у женщин подгруппы ГП-О с клиническими проявлениями гестоза только в виде отеков I-II степени, но с нормальным АД (систолическое АД — $118,5 \pm 3,1$ мм рт. ст., диастолическое АД — $75,2 \pm 1,1$ мм рт. ст., среднее АД — $89,8 \pm 3,4$ мм рт. ст.) исходный диаметр плечевой артерии практически не отличался от группы здоровых ЗIII ($3,84 \pm 0,05$ и $3,85 \pm 0,07$ мм соответственно, $p > 0,5$). Через 15 с после окклюзии у пациенток этой группы также происходило возрастание диаметра плечевой артерии, однако процент изменения диаметра у них был почти в три раза меньше, чем у здоровых беременных подгруппы ЗIII ($3,73 \pm 1,48$ и $12,25 \pm 1,8\%$ соответственно, $p < 0,01$). Таким образом, у женщин группы ГП-О артериальный сосуд при одном и том же «напряжении сдвига» не отвечал адекватным увеличением своего диаметра, что свидетельствовало о формировании дисфункции эндотелия уже при этой форме гестоза, несмотря на нормальные показатели АД.

Наиболее значительные отклонения со стороны ЭЗВД были выявлены у беременных подгруппы ГП-ОГ с отеками и артериальной гипертензией. Среднее значение систолическо-

го АД у пациенток этой группы было $156,8 \pm 4,7$ мм рт. ст., диастолического АД — $95,9 \pm 2,1$ мм рт. ст. и среднего АД $117,5 \pm 7,0$ мм рт. ст. У 8 из 10 женщин данной группы наблюдали возникновение парадоксальной реакции плечевой артерии в ответ на реактивную гиперемии. Через 15 с после прекращения окклюзии у них не возникала дилатация сосуда, а происходил дальнейший спазм артерии, еще у 2-х беременных величина просвета сосуда оставалась на прежнем уровне. В целом у женщин группы ГП-ОГ отмечали уменьшение диаметра сосуда в среднем на $9,1 \pm 1,12\%$ от исходной величины. Возрастание скорости кровотока у них было также почти в два раза меньше, чем у беременных группы ЗП и в 1,5 — чем группы ГП-О ($p < 0,01$). Полученные нами данные свидетельствовали о том, что нарушение вазорегулирующей функции эндотелия, по-видимому, занимает определенное место в становлении гестационной гипертензии.

Вместе с тем проведенный ретроспективный анализ состояния ЭЗВД у данных групп беременных во II триместре гестации, объединенных в группу ГП-Р, не выявил каких-либо существенных различий по сравнению с аналогичными показателями в этом же триместре у группы здоровых ЗП-Р (табл. 1). Последнее дает основания предполагать, что отклонения в вазорегулирующей функции сосудистого эндо-

телия формируются параллельно с клиникой гестоза.

Изучение содержания эндотелиальных факторов регуляции тонуса сосудов при различном течении беременности показало (табл. 2), что у здоровых беременных в III триместре (ЗП) количество ЭТ-1,2 в плазме было достоверно, почти в полтора раза ниже, чем у ЗНБ. Практически столько же его определялось у этих же женщин во II триместре (ЗП-Р). Мы полагаем, что более низкое содержания ЭТ-1,2 в плазме у здоровых беременных, по сравнению со ЗНБ, являлось физиологическим адаптационным процессом. Известно, что в малых концентрациях ЭТ-1 через активацию рецепторов типа ET-B приводит к высвобождению из эндотелия вазодилатирующих факторов, способствуя тем самым расширению сосудов [2]. Вместе с тем активность АПФ значительно возрастала в III триместре, оставаясь неизменной во II относительно ЗНБ.

Содержание стабильных метаболитов NO в плазме у здоровых беременных в III триместре было таким же, как и у ЗНБ. Аналогичные результаты были получены и при ретроспективном изучении их концентрации у женщин группы ЗП-Р. Вместе с тем содержание метаболитов NO в моче у здоровых беременных почти в три раза превышало аналогичный показатель в контроле, это же соотношение наблюда-

Таблица 1

Показатели эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии при различном течении беременности во II и III триместрах

Показатели ЭЗВД		Контроль ЗНБ (n-16)	Группы беременных				
			ЗП-Р (n-14)	ЗП (n-15)	ГП-Р (n-18)	ГП-О (n-16)	ГП-ОГ (n-10)
Диаметр артерии, мм	исходно	$2,95 \pm 0,12$	$3,88 \pm 0,09^*$	$3,85 \pm 0,07^*$	$3,78 \pm 0,06^*$	$3,84 \pm 0,05^*$	$3,48 \pm 0,24$
	через 15 с	$^{\wedge}3,75 \pm 0,12$	$^{\wedge}4,25 \pm 0,16^*$	$^{\wedge}4,32 \pm 0,08^*$	$^{\wedge}4,27 \pm 0,07^*$ $p_1 < 0,01$	$3,96 \pm 0,06$ $p_2 < 0,01$	$3,17 \pm 0,23$ $p_3 < 0,01$
	% изменений	$28,6 \pm 2,0$	$11,35 \pm 1,9^*$	$12,25 \pm 1,8^*$	$11,5 \pm 2,0^*$ $p_1 < 0,01$	$3,73 \pm 1,48^*$ $p_2 < 0,01$	$-9,1 \pm 1,12^*$ $p_3 < 0,01$
Скорость кровотока, мм/мин	исходно	$0,37 \pm 0,03$	$0,60 \pm 0,03^*$	$0,60 \pm 0,02^*$	$0,67 \pm 0,02^*$	$0,67 \pm 0,03^*$	$0,64 \pm 0,06^*$
	через 15 с	$^{\wedge}0,77 \pm 0,04$	$^{\wedge}1,06 \pm 0,13^*$	$^{\wedge}1,06 \pm 0,07^*$	$^{\wedge}1,04 \pm 0,05^*$	$^{\wedge}1,04 \pm 0,02^*$ $p_2 < 0,01$	$^{\wedge}0,87 \pm 0,08^*$ $p_3 < 0,01$
	% изменений	$116,6 \pm 16,6$	$76,4 \pm 20,6$	$78,9 \pm 13,8$	$58,5 \pm 6,9^*$	$58,2 \pm 5,7^*$	$39,9 \pm 7,6^*$

* — достоверно по сравнению с контролем.
 $^{\wedge}$ — достоверно по сравнению с исходным состоянием в каждой группе.
 p_1 — достоверно между группами ГП-Р и ГП-О.
 p_2 — достоверно между группами ГП-О и ГП-ОГ.
 p_3 — достоверно между группами ГП-Р и ГП-ОГ.

ли у них и во II триместре. По нашему мнению, повышенный уровень метаболитов NO у здоровых беременных можно считать таким же физиологическим адаптационным процессом, как и уменьшение содержания ЭТ-1,2.

У здоровых женщин в III триместре наблюдалась умеренная тенденция к увеличению содержания в лейкоцитах и плазме HSP70. При этом важно отметить, что возрастание HSP70 в плазме и лейкоцитах беременных группы ЗП происходило параллельно с увеличением у них концентрации стабильных метаболитов NO, что указывало на адекватную стресс-реакцию организма женщины на развивающуюся беременность. В настоящее время доказано, что именно NO активирует синтез этих защитных стресс-белков [6].

Вместе с тем несколько иные данные были получены у женщин с патологией беременности (табл. 2). Если у беременных с отеками (ГП-О) содержание ЭТ-1,2 в плазме не отличалось от ЗНБ, то в группе беременных с АГ (ГП-ОГ) его уровень был достоверно выше, чем у женщин групп ГП-О и ЗП ($19,4 \pm 2,7$, $11,1 \pm 1,9$ и $11,7 \pm 0,8$ pg/ml соответственно, $p < 0,05$) и даже имел некоторую тенденцию к повышению по

отношению к группе ЗНБ. Ранее ряд авторов также отмечали аналогичные изменения в содержании ЭТ-1 при АГ беременных и преэклампсии. Наряду с этим ретроспективное изучение содержания ЭТ-1,2 в плазме у этих же беременных во II триместре (ГП-Р) не выявило отклонений в количестве данного пептида по сравнению с группой ЗП-Р.

Активность АПФ у беременных с отеками (ГП-О) не отличалась от аналогичного показателя у здоровых беременных (ЗП), тогда как в группе беременных с АГ и отеками (ГП-ОГ) отмечено существенное возрастание активности АПФ в отличие от показателя группы ГП-О ($31,3 \pm 2,4$ и $20,2 \pm 1,2$ нМ/мл/мин соответственно, $p < 0,001$). При ретроспективном анализе активности АПФ в группе риска (ГП-Р) отмечено значительное снижение активности АПФ как относительно ЗНБ, так и здоровых беременных ($10,3 \pm 0,5$, $14,1 \pm 0,7$ и $15,6 \pm 0,5$ нМ/мл/мин соответственно, $p < 0,001$). Ограничение активности АПФ на доклинической стадии гестоза, по-видимому, является проявлением прессорограничивающих тенденций в регуляции сосудистого тонуса, способствующее ограничению кининазной активности АПФ.

Таблица 2

Содержание ЭТ-1,2 и АПФ в плазме, стабильных метаболитов NO в плазме крови и моче и стресс-белков HSP70 в лейкоцитах и плазме при различном течении беременности во II и III триместрах

Показатели ЭЗВД	Контроль ЗНБ (n=16)	Группы беременных				
		ЗП-Р	ЗП	ГП-Р	ГП-О	ГП-ОГ
Эндотелин 1,2 (pg/ml)	$16,9 \pm 1,5$ n=16	$11,8 \pm 1,4^*$ n=25	$11,7 \pm 0,8^*$ n=28	$11,1 \pm 0,7^*$ n=29	$11,1 \pm 1,9^*$ n=16 $p_3 < 0,05$	$19,4 \pm 2,7$ n=12 $p_2 < 0,05$
АПФ (нМ/мл/мин)	$14,1 \pm 0,7$ n=20	$15,6 \pm 0,5$ n=25	$19,6 \pm 0,6^*$ n=30 $p < 0,001$	$10,3 \pm 0,5^{**}$ n=27 $p_1 < 0,001$	$20,2 \pm 1,2^{**}$ n=16 $p_3 < 0,05$	$31,3 \pm 2,4^{**}$ n=12 $p_2 < 0,001$
Нитраты/нитриты плазмы (мкМ)	$13,8 \pm 1,4$ n=16	$14,2 \pm 1,3$ n=27	$14,6 \pm 1,8$ n=28	$14,8 \pm 1,3$ n=29	$12,2 \pm 1,4$ n=19 $p_3 < 0,05$	$9,7 \pm 1,4^*$ n=12 $p_2 < 0,05$
Нитраты/нитриты мочи (мкМ/л)	$76,8 \pm 12,3$ n=16	$210,1 \pm 13,9^*$ n=27	$204,7 \pm 19,5^*$ n=28	$175,1 \pm 18,1^*$ n=29	$155,8 \pm 11,6^*$ n=16 $p_3 < 0,05$	$89,8 \pm 10,3$ n=12 $p_2 < 0,05$
HSP70 в лейкоцитах (пиксель)	$104,2 \pm 6,9$ n=16	$107,6 \pm 4,7$ n=30	$121,3 \pm 7,6$ n=26	$128,6 \pm 6,8^*$ n=26 $p_1 < 0,05$	$153,9 \pm 5,7^{**}$ n=13	$155,7 \pm 4,9^{**}$ n=14 $p_2 < 0,05$
HSP70 в плазме (пиксель)	$78,2 \pm 6,9$ n=12	$97,1 \pm 8,7$ n=26	$99,4 \pm 10,8$ n=26	$136,4 \pm 7,1^{**}$ n=28 $p_1 < 0,01$	$206,9 \pm 13,4^{**}$ n=20	$208,3 \pm 11,9^{**}$ n=15 $p_2 < 0,01$

*, ** — достоверно $p < 0,05$ и $p < 0,01$ по сравнению с контролем.

p — достоверно между группами ЗП-Р и ЗП.

p_1 — достоверно между группами ГП-Р и ГП-О.

p_2 — достоверно между группами ГП-Р и ГП-ОГ.

p_3 — достоверно между группами ГП-О и ГП-ОГ.

Кинины в свою очередь играют особую роль в стабилизации функциональной целостности эндотелия, способствуют увеличению синтеза NO [18].

Количество стабильных метаболитов NO в плазме беременных с отеками (ГП-О) имело тенденцию к снижению, а их величина в моче была достоверно меньше, чем у здоровых женщин в этом же триместре ($155,8 \pm 11,6$ и $204,7 \pm 19,5$ мкМ/л соответственно, $p < 0,05$). Однако достоверное самое низкое содержание стабильных метаболитов NO наблюдали как в плазме, так и в моче у беременных с АГ по сравнению со здоровыми беременными. Более того, концентрация стабильных метаболитов NO в моче у женщин группы ГП-ОГ была достоверно меньше, чем у беременных группы ГП-О. Ретроспективное изучение содержания стабильных метаболитов NO в плазме и моче у этих же беременных во II триместре гестации выявило лишь отчетливую тенденцию к снижению концентрации метаболитов NO в моче по сравнению со здоровыми женщинами в этом же триместре.

Анализ содержания HSP70 в лейкоцитах и плазме женщин с патологией беременности показал, что в группах ГП-О и ГП-ОГ количество указанных стресс-белков было значительно повышено и достоверно отличалось от аналогичных показателей группы ЗП (HSP70 в лейкоцитах $p < 0,01$ между ЗП и ГП-О; HSP70 в плазме $p < 0,01$ между ЗП и ГП-О; HSP70 в лейкоцитах $p < 0,01$ между ЗП и ГП-ОГ; HSP70 в плазме $p < 0,01$ между ЗП и ГП-ОГ). Более того, ретроспективный анализ показал, что уже во II триместре у них (ГП-Р) наблюдалось повышенное содержание HSP70 в лейкоцитах по сравнению со ЗНБ, а также отчетливая тенденция к повышению в лейкоцитах и достоверное возрастание этих белков в плазме по сравнению с группой ЗП-Р ($136,4 \pm 7,1$ и $97,1 \pm 8,7$ пиксель соответственно, $p < 0,01$).

Обсуждение результатов

Результаты исследования ЭЗВД, динамики содержания Э-1,2, АПФ и метаболитов NO позволили предположить, что при неосложненной беременности чем больше скорость кровотока в артерии, а значит и напряжение сдвига, тем меньше сосуд реагировал на сосудосуживающие факторы. Это, по нашему мнению, предотвращало возникновение избыточной вазодилатации, нежелательной для здоровых беременных. Данный эффект способствовал «стабилизации падения давления в артериальных сосудах», поскольку установлено, что внутренний радиус сосудов при увеличении давления на входе возрастает как раз до такой величины, что разность давления между «входом» и

«выходом» из сосуда, «падение давления», не должна изменяться [14]. Вместе с тем увеличение активности АПФ при физиологической беременности служило в пользу стимуляции РААС и способствовало увеличению содержания А-II в циркуляции, что является свидетельством участия АПФ в поддержании тонуса сосудов адекватно изменяющемуся объему циркулирующей крови [2]. Подтверждением этому являлось установленное значительное увеличение активности NO во II и III триместрах физиологической беременности, смысл которого состоял не только в уменьшении сопротивления кровотоку, но и в торможении активности А-II и ограничении продукции ЭТ-1 [2, 21].

Таким образом, при физиологической беременности сосудистый эндотелий осуществлял строгий баланс между различными факторами, регулируемыми сосудистый тонус и поддерживающими оптимальное «жидкое» состояние текущей по мелким сосудам крови. Конечной целью подобного сложного взаимодействия являлось адекватное обеспечение микроциркуляции ЦНС, печени и почек матери и поддержание на должном уровне маточно-плацентарного кровотока [9, 12].

Выявленные нарушения со стороны ЭЗВД у беременных с гестозом, с нашей точки зрения, могли быть связаны со снижением механической чувствительности эндотелия, изменением чувствительности ЭК к основным прессорным и депрессорным факторам эндотелиального происхождения, а также нарушением их баланса. Установленное увеличение ЭТ-1,2 в плазме у беременных с гестозом и АГ являлось важным подтверждением преобладания роли прессорных факторов над депрессорными в становлении гипертензии беременных при гестозе. Возрастание уровня ЭТ-1,2 в плазме, кроме других причин, в определенной степени можно объяснить и активирующим влиянием на его синтез А-II, а также ослаблением роли NO, который угнетает синтез ЭТ-1 [19]. Значительное возрастание активности АПФ при гестозе предопределял перевес в сторону увеличения активности РААС и способствовал дефициту кининов, поскольку АПФ, обладая кининазной активностью, приводит к разрушению брадикинина [2]. При этом возрастание содержания белков теплового шока у данной категории беременных происходило на фоне сниженного содержания NO. По всей видимости, интенсивная и длительная стресс-реакция, которой, безусловно, является гестоз, оказывает повреждающее действие на органы и ткани и превращается из защитной, адаптационной реакции в патологическую. При этом установлено, что белки HSP70 могут уменьшать синтез NO за счет подавления экспрессии индуцибельной NO-синтетазы [5, 7].

Однако в большей степени нас интересовал вопрос, имеет ли место развитие эндотелиальной дисфункции на доклинической стадии гестоза. Проведенный ретроспективный анализ состояния ЭЗВД не выявил существенных различий между этими двумя группами. Уровень содержания суммарного ЭТ-1,2 был одинаковым, суммарное содержание нитратов и нитритов плазмы крови также не отличалось между собой. Вместе с тем в группе ГП-Р наблюдалась явная тенденция к уменьшению выделения стабильных метаболитов NO с мочой по сравнению с группой ЗП-Р и у них же активность одного из основных маркеров эндотелиальной дисфункции — АПФ была уже достоверно меньше, чем в группе сравнения.

Мы полагаем, что у беременных группы ГП-Р снижение активности АПФ носило компенсаторный характер в ответ на дефицит NO. Установлено, что при низкой активности АПФ равновесие смещается в сторону усиления кининовой системы, которая играет важную роль в стабилизации функциональной целостности сосудистого эндотелия, способствуя увеличению синтеза NO в условиях гипоксии [2]. С другой стороны, избыточная активность кининовой системы таит в себе угрозу срыва компенсации из-за способности к быстрому истощению, склонности к увеличению проницаемости сосудистого эндотелия, что в условиях намечающегося дефицита NO в циркуляции может привести к ее нарушению и развитию артериальной гипертензии [7]. Возможно поэтому ограничение продукции NO на доклинической стадии гестоза (концентрация его стабильных метаболитов в моче у женщин с риском развития гестоза ниже, чем у беременных с гестозом), с нашей точки зрения, также может носить приспособительный характер. Однако неадекватное снижение продукции NO на доклинической стадии гестоза может стать значимым стимулом к увеличению продукции ЭТ-1 и смещению акцента в сторону прессорных факторов, что происходит на клинической стадии гестоза. Кроме того, при недостаточном уровне NO нарушается торможение активности А-II, что также способствует формированию эндотелиальной дисфункции [2, 21].

Выводы

1. Для физиологической беременности характерен баланс основных вазоактивных факторов эндотелиального происхождения, а именно низкий уровень ЭТ-1,2 в плазме и высокое содержание стабильных метаболитов NO в суточной моче, что способствует поддержанию адекватной реакции плечевой артерии в ответ на «напряжение сдвига».

2. У беременных с гестозом выявлено нару-

шение ЭЗВД плечевой артерии, которое зависит от формы гестоза. При моносимптомном течении гестоза у беременных без повышения АД наблюдается неадекватная реакция артерии в ответ на кратковременную окклюзию, а при гестозе с ведущим симптомом артериальной гипертензии имеет место парадоксальная реакция в виде спазма, сопровождающегося двукратным уменьшением скорости кровотока.

3. У беременных с гестационной гипертензией нарушение ЭЗВД сочетается с высоким содержанием у них в плазме крови ЭТ-1,2 и активностью АПФ наряду с низким уровнем стабильных метаболитов NO в плазме крови и суточной моче.

4. Отражением дисфункции эндотелия на доклинической стадии гестоза служит низкий уровень активности АПФ в плазме в сочетании с уменьшением выделения стабильных метаболитов NO с мочой и возрастанием количества HPS70 как в лейкоцитах, так и в плазме.

Литература

1. Беркелеева С. Ч., Орехович В. Н., Малая Л. Т. и др. Изменение активности дипептидил-карбоксипептидазы при гипертонической болезни и ее осложнениях // Кардиология.— 1983.— № 11.— С. 71–76.
2. Гомазков О. А. Молекулярные и физиологические аспекты эндотелиальной дисфункции. Роль эндогенных химических регуляторов // Успехи физиологических наук.— 2000.— Т. 31.— № 4.— С. 48–59.
3. Зайнулина М. С., Петрищев Н. Н. Эндотелиальная дисфункция и ее маркеры при гестозе // Журнал акушерства и женских болезней.— 1997.— № 3.— С. 18–22.
4. Иванова О. В., Рогоза А. Н., Балахонова Т. В. и др. Определение чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелии как метод оценки состояния эндотелийзависимой вазодилатации с помощью ультразвука высокого у больных с артериальной гипертензией // Кардиология.— 1998.— № 3.— С. 37–41.
5. Ивашкин В. Т., Драпкина О. М. Клиническое значение оксида азота и белков теплового шока // М.: Эзотар.— Мед., 2001.— 86 с.
6. Малышев И. Ю., Малышева Е. В. Белки теплового шока и защита сердца // Бюл. эксперим. биол. и мед.— 1998.— Т. 126.— № 12.— С. 604–611.
7. Манухина Е. Б., Малышев И. Ю. Роль оксида азота в сердечно-сосудистой патологии: взгляд патофизиолога // Рос. кардиол. журн.— 2000.— № 5.— С. 55–63.
8. Манухина Е. Б., Лапшин А. В., Меерсон Ф. З. и др. Влияние адаптации к физической нагрузке на эндотелийопосредованные реакции изолированных сосудов и продукцию NO у крыс // Физиол. журн. им. И. М. Сеченова.— 1996.— Т. 82.— № 7.— С. 54–59.
9. Мозговая Е. В., Павлова Н. Г., Хохлов П. П. и др. Влияние препарата ВЕССЕЛ ДУЭ Ф (Сулодексид) на эндотелий и кровообращение в функциональной системе мать-плацента-плод у беременных с сочетанным гестозом // Региональное кровообращение и микроциркуляция.— 2002.— № 2.— С. 37–44.

10. *Мурашко Л. Е.* Новые подходы к патогенезу и диагностике гестоза // Новые технологии в акушерстве и гинекологии: Матер. науч. форума.— М., 1999.— С. 96–99.
11. *Насонов Е. Л., Баранов А. А., Шилкина Н. П.* Маркеры активации эндотелия (тромбомодулин, антиген фактора Виллебранда и ангиотензин-превращающий фермент): клиническое значение // Клиническая медицина.— 1998.— № 11.— С. 4–10.
12. *Стрижаков А. Н., Мусаев З. М.* Системные нарушения гемодинамики при гестозах: патогенез, диагностика, и акушерская тактика // Акуш. и гинекол.— 1998.— № 5.— С. 13–18.
13. *Строков И. А., Манухина Е. Б., Бахтина Л. Ю. и др.* Состояние эндогенных протекторных систем у больных инсулинзависимым сахарным диабетом с полинейропатией: эффект антиоксидатной терапии // Бюл. эксерим. биол. мед.— 2000.— Т. 130.— № 10.— С. 437–441.
14. *Хаяутин В. М.* Механорецепция эндотелия артериальных сосудов и механизмы защиты от развития гипертонической болезни // Кардиология.— 1996.— № 7.— С. 27–35.
15. *Шмаков Р. Г., Сидельникова В. М.* Гемостазиологические параметры в системе мать—плацента—плод // Проблемы беременности.— 2001.— № 3.— С. 9–13.
16. *Adams M. R., Wagner J. D., Clarkson T. B.* Effects of estrogens and progestins on atherosclerosis in primates // in: Ramwell P. et al.(ed). Sex steroids and the cardiovascular system. Schering Foundation Workshop.— Springer.— Verlag.— 1992.— P. 161–175.
17. *Celermajer D. S., Sorensen K. E., Gooch V. M. et al.* Noninvasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis // Lancet.— 1992.— Vol. 340.— P. 1111–1115.
18. *Chiadoni L., Viridis A., Magagna A. et al.* Effect of the angiotensin II type 1 receptor blocker candesartan on endothelial function in patients with essential hypertension // Hypertension.— 2000.— Vol. 35.— N 2.— P. 501–506.
19. *Li H., Forstermann U.* Nitric oxide in the pathogenesis of vascular disease // J. Pathol.— 2000.— Vol. 190.— N 3.— P. 244–254.
20. *Moshage H., Kok B., Huizenga R. et al.* Nitrite and nitrate determination in plasma: A critical evaluation // Clin. Chem.— 1995.— Vol.41.— P. 892–896.
21. *Nakane H., Miller F. J.* Gene transfer of endothelial nitric oxide synthesis reduces angiotensin II-induced endothelial dysfunction // Hypertension.— 2000.— Vol. 35.— N 2.— P. 595–601.

VASOREGULATING FUNCTION OF VASCULAR ENDOTHELIUM AT PHYSIOLOGICAL PREGNANCY AND UNDER GESTOSIS

Bloshchinskaia I. A., Petrichko T. A., Davidovich I. M.

■ **The summary:** In the article for the first time brought own author data, pointing to the role an endothelins, systems of oxides of nitrogen and squirrels heat shock on vasoregulation endothelium function containers, endotelium-dependent vasodilatation valued by the method. Proved role of these markers in breaking vasoregulation functions endothelium under gestosis.

■ **Key words:** pregnancy, gestosis, endothelium dysfunction, heat shock proteins

Коваль С. Б., Коваленко Т. Н.,
Середенко М. М.

Институт физиологии
им. А. А. Богомольца НАН Украины,
Киев;
Украинская Военно-медицинская
академия, Киев

ИНТРАТРОМБОЦИТАРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ, ОСЛОЖНЕННОЙ ОПГ-ГЕСТОЗОМ

■ У женщин при физиологическом гестационном процессе и на фоне ОПГ-гестоза проведены с помощью методов трансмиссионной электронной микроскопии и микроагуляции релятивные исследования функциональных изменений циркулирующих тромбоцитов. Установлен ряд особенностей проявления тромбоцитами реакции высвобождения, определяющей экстратромбоцитарное выделение содержимого их цитоплазматических гранул. Предложена схема возможных вариантов развития тромбоцитарной реакции высвобождения.

■ **Ключевые слова:** физиологическая беременность, ОПГ-гестоз, тромбоциты, реакция высвобождения тромбоцита

В данное время гестозы, которые не имеют тенденции к снижению удельного веса среди патологии беременности, рассматриваются как проявления адаптационных нарушений в организме женщин с вовлечением в патофизиологические механизмы системы гемостаза [1, 13, 21, 36]. Развитие в системе гемостаза ряда декомпенсаторных реакций характеризуется реализацией ДВС-синдрома [13, 14, 32]. Степень выраженности последнего определяет известную клиническую симптоматику гестозов, осложняющих течение второй половины беременности [9, 13, 33, 36].

Важнейшим звеном в их патогенезе являются реакции циркулирующих в сосудистом русле тромбоцитов [13, 31]. Эти форменные элементы крови в физиологических условиях в большинстве своем интактны [17, 31] и только при их активации [12, 27] способны осуществлять многочисленные потенциальные функции, одно из основных проявлений которых — тромбоцитарная реакция высвобождения [3, 12, 25, 28]. В ходе данного секреторного процесса происходит выброс из тромбоцитов содержащихся в их цитоплазматических гранулах различных биологически-активных индукторов и модуляторов сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, коагуляции крови, воспалительных реакций [3, 5, 12, 25]. Однако остаются практически не изученными у женщин при физиологической беременности, а также при беременности, осложненной поздними гестозами, проявления циркулирующими тромбоцитами реакции высвобождения. Имеющиеся в доступной литературе данные или содержат аргументировано гипотетические сведения [15], или являются результатами экспериментально индуцированной (вне кровеносного русла) тромбоцитарной реакции высвобождения [27].

Целью нашей работы было изучение особенностей развития тромбоцитарной реакции высвобождения в организме женщины при физиологической и осложненной ОПГ-гестозом беременности.

Методика

Проведены релятивные исследования у 44 перво- и повторно беременных женщин активного репродуктивного возраста в конце III триместра гестации и у 15 не беременных аналогичной возрастной категории практически здоровых женщин. Последние составляли контрольную группу (группа 1). Беременные женщины были объединены в две группы наблюдения: 17 человек с физиологической не осложненной беременностью (группа 2) и 27 человек с беременностью, которая осложнена типичной формой чистого полисимптомного позднего гестоза с характерным симптомокомплексом Zangemeyster (ОПГ-гестоз) (группа 3). Беременные третьей группы в зависимости от выраженности клинической картины ОПГ-гестоза и соответственно градации модифицированной шкалы Goeke [16] до начала проведения лечебных мероприятий были разделены на две

подгруппы: 3-а — ОПГ-гестоз легкой степени, 15 человек и 3-б — среднетяжелый [8] ОПГ-гестоз, 12 человек.

В плазме крови проводилось микрокоагуляционное определение активности термостабильного фактора 4 тромбоцитов или антигепаринового фактора [11]. Для электронно-микроскопических исследований выделенные тромбоциты из немедленно фиксированной низкопроцентным раствором глутаральдегида цельной венозной крови подвергали последовательно дофиксации глутаральдегидом и четырехокисью осмия [3]. При определении гликогена осуществляли дополнительное контрастирование ферроцианидом калия на стадии фиксации тромбоцитов четырехокисью осмия [22] и проведением контрольных тест-инкубаций с α -амилазой [23]. Особенности проявления пероксидазной активности в тромбоцитах [20] изучали, используя ДАБ в качестве субстрата [26]. Дальнейшую дегидратацию тромбоцитов и заключение их в эпон-аралдитовую смесь осуществляли по общепринятой методике. Тромбоцитарные ультратонкие срезы готовили на ультрамикротоме LKB-8800 и контрастировали для морфологических наблюдений уранилацетатом и цитратом свинца.

Препараты тромбоцитов изучали под электронным трансмиссионным микроскопом JEM-100CX при ускоряющем напряжении 80 кВ. При этом на экваториальных срезах тромбоцитов проводили сравнительные морфометрические [2, 17] исследования ультратекстурной организации тромбоцитов с учетом количественных и качественных критериев [3, 4, 29], определяли содержание гликогена [10, 18] и выявляли пероксидазную активность [20].

В исследованиях нами был применен статистический подход несплошного наблюдения или выборочный метод. При этом отбор единиц наблюдения в выборочную совокупность проводился способом группового отбора на основании типичной и собственно случайной выборки с учетом оптимальной численности последней. С целью определения достоверности различий результатов исследования количественных изменений изучаемых показателей у различных групп, для каждого осредняемого признака (показателя) исчислялись: общая средняя арифметическая (M), средняя квадратическая ошибка (m), показатель существенной разницы (t), а затем с учетом числа вариантов в рядах — определялась вероятность возможной ошибки (p). Различия расценивались как достоверные начиная со значений $p < 0,05$, т.е. в тех случаях, когда вероятность различия больше 95%. Также были учтены полосы достоверности: $p > 0,5$ — недостоверная; $0,1 > p > 0,05$ — переход с тенденцией к недостаточности; $0,05 > p > 0,02$ — удовлетворительная;

$0,02 > p > 0,01$ — хорошая; $0,01 > p > 0,001$ — высокая и $p < 0,001$ — очень высокая.

Результаты и их обсуждение

Примененные методические подходы при подготовке препаратов для электронно-микроскопического исследования позволили нам [3, 17, 35] максимально объективизировать ультраструктурные изменения в тромбоцитах, адекватные их функциональному состоянию при циркуляции в сосудистом русле. У небеременных женщин было подтверждено, что морфологическая организация тромбоцитов соответствует ранее описанной у пациенток, находящихся в физиологических условиях [35, 3]. В результате проведенных сравнительных исследований установлено (рис. 1), что в циркулирующих тромбоцитах у женщин при физиологической беременности (рис. 2) и особенно при беременности, осложненной ОПГ-гестозом (рис. 3 и 4), происходят определенные реформации. Визуализация выраженности тромбоцитарных изменений зависит от степени клинической манифестации ОПГ-гестоза. На электроннограммах экваториальных срезов тромбоцитов определяется изменение формы тромбоцитарных профилей с появлением псевдоподий и увеличением плотности матрикса цитоплазмы (рис. 3 и 4). Одновременно наблюдаются сдвиги цитоплазматической дислокации в зоне органелл тромбоцитов. На фоне централизации альфа-гранул обнаруживается снижение их электронной плотности и уменьшение количества данных гранул (рис. 1). При этом результаты наших морфометрических исследований указывают на уменьшение относительного объема альфа-гранул в цитоплазме тромбоцитов (рис. 1). В интактных тромбоцитах альфа-гранулы рассматриваются как своеобразные интратромбоцитарные структуры накопления различных биологически-активных субстанций [3, 5, 12]. К альфа-гранулам относятся цитоплазматические дискретные органеллы, структурно-гетерогенные, окруженные трехслойной мембранной, с матриксом довольно высокой электронной плотности, в большинстве своем округлые с диаметром от 0,12 до 0,30 мкм или овальные, но которые также могут иметь вытянутую, гантелевидную и даже неправильную формы [3, 35]. Генезис, морфофункциональные и энзиматические особенности альфа-гранул позволяют идентифицировать возможно определенную их субпопуляцию как первичные лизосомы [3, 5, 29]. Просветление матрикса альфа-гранул свидетельствует о количественном снижении внутригранулярного содержимого [3, 4], а уменьшение относительного объема альфа-гранул мо-

жет подтверждать численное сокращение наличия альфа-гранул в тромбоцитах [2]. Необходимо отметить, что на характер профилей цитоплазматических гранул и их количество на тромбоцитарных электроннограммах влияет уровень плоскости ультратонкого среза тромбоцита [2], что нами было учтено. Кроме этого, если предыдущие электронно-микроскопические данные не позволяли однозначно интерпретировать изменения в тромбоцитах при физиологической беременности [6], то дальнейшие цитофлуориметрические исследования витально флуорохромированных тромбоцитов женщин при гестации [7] подтверждают нынешние ультраструктурные результаты об ис-

тинном уменьшении в тромбоцитах количества цитоплазматических альфа-гранул при физиологической и особенно при осложненной ОПГ-гестозом беременности. Выявленные нами дислокационные, качественные и количественные изменения альфа-гранул в тромбоцитах при физиологической и осложненной ОПГ-гестозом беременности являются ультраструктурными проявлениями развития тромбоцитарной реакции высвобождения [3, 25, 29]. При этом увеличение в плазме крови активности фактора 4 тромбоцитов (см. рис. 1) который непосредственно локализуется в тромбоцитарных альфа-гранулах [5], свидетельствует о степени развития в циркулирующих тромбоцитах

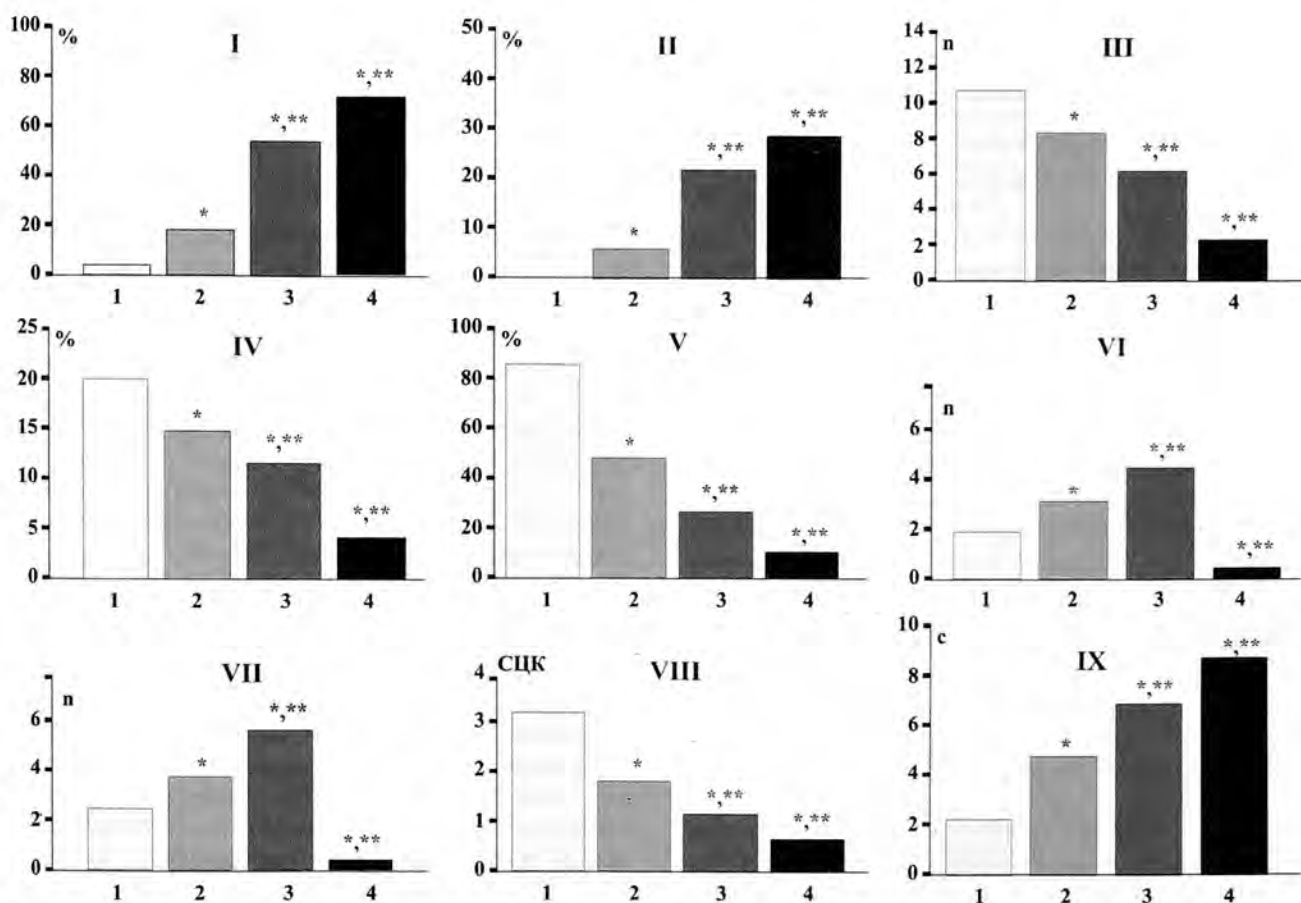


Рис. 1. Изменения циркулирующих тромбоцитов и активность тромбоцитарного фактора 4 в плазме крови:

- 1 — небеременные женщины (контроль);
 2 — женщины с неосложненной беременностью;
 3 — беременные женщины с ОПГ-гестозом легкой степени;
 4 — беременные женщины с ОПГ-гестозом среднетяжелой степени.
 I — структурно-измененные тромбоциты;
 II — агранулярные тромбоциты;
 III — α -гранулы (количество);
 IV — α -гранулы (относительный объем);
 V — электронноплотные α -гранулы;
 VI — плотные тельца (количество);
 VII — цитоплазматические мембранные включения (количество);
 VIII — гликоген (количество);
 IX — активность фактора 4 тромбоцитов.
 * — достоверные изменения относительно группы 1, $p < 0,05$;
 ** — достоверные изменения относительно группы 2, $p < 0,05$

Таблица

Изменения циркулирующих тромбоцитов и активность тромбоцитарного фактора 4 в плазме крови (M±m)

Показатели	Группа 1	Группа 2	Группа 3	
			3-а	3-б
<i>в том числе</i>				
Гипогранулярные (%)	4,1±0,24	16,6±0,58*	53,2±2,76***	71,5±5,6
Агранулярные тромбоциты (%)	0,53±0,02	9,4±0,39*	32,7±1,93***	41,8±3,61***
Альфа-гранулы (количество / экваториальный срез)	10,9±0,27	8,1±0,19*	6,2±0,21***	2,3±0,18***
Альфа-гранулы (относительный объем, %)	20,4±0,49	15,3±0,22*	11,5±0,23***	4,2±0,17***
Альфа-гранулы (электронно плотные / экваториальный срез)	87,5±3,91	48,7±2,87*	27,1±1,01***	9,3±0,68***
Плотные тельца (количество / экваториальный срез)	1,6±0,12	2,9±0,18*	4,1±0,29**	0,28±0,02***
Цитоплазматические мембранные включения (количество / экваториальный срез)	2,1±0,11	3,2±0,26*	4,8±0,33**	0,31±0,04***
Гликоген (СЦК / экваториальный срез)	2,89±0,15	1,71±0,13*	1,11±0,10**	0,59±0,09***
Активность фактора 4 тромбоцитов в плазме крови (с)	2,3±0,35	4,8±0,41*	6,7±0,37**	9,1±0,53***
<p><i>Вероятность ошибки по критерию Стьюдента:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> * относительно группы 1: ■ — $p < 0,001$ * относительно группы 2: ** — $p < 0,01$ *** — $p < 0,001$ 				

реакции высвобождения [27]. Именно интенсивность морфологических проявлений тромбоцитарной реакции высвобождения обуславливает значительное нарастание числа гипогранулярных (см. рис. 3 и 4) и даже агранулярных форм тромбоцитов в крови при беременности осложненной ОПГ-гестозом (см. рис. 1). На фоне установленной реакции экстратромбоцитарного выделения содержимого цитоплазматических альфа-гранул в циркулирующих тромбоцитах женщин при физиологической и осложненной ОПГ-гестозом беременности нами выявлены и другие изменения, происходящие в зоне тромбоцитарных органелл. Так, при легкой форме клинических проявлений ОПГ-гестоза в ультратонких экваториальных срезах циркулирующих тромбоцитов визуализируется увеличение количества плотных телец и цитоплазматических мембранных включений, а при среднетяжелой степени ОПГ-гестоза количество этих тромбоцитарных органелл резко уменьшено (см. рис. 1), вплоть до их полного отсутствия (см. рис. 4). Плотные тельца в тромбоцитах человека рассматриваются, как определенная группа цитоплазматических гранул, более мелких, ограниченных трехслойной мембраной, имеющих светлый матрикс с электронно-плотной сердцевиной в центре [34]. Наряду с имеющимися данными, указывающими на возможность формирования этих органелл из

плотной тубулярной системы тромбоцитов [20], характерные структурные, энзиматические и функциональные особенности плотных телец свидетельствуют о происхождении их из альфа-гранул [3, 34]. Последние также непосредственно участвуют в образовании цитоплазматических мембранных включений, представляющих собой округлые спиралевидные плотные мембранные 2–3 витка и которые по ряду специфических признаков не могут быть отнесенными к миелоподобным структурам [3]. При беременности, осложненной ОПГ-гестозом, на тромбоцитарных электроннограммах определяется значительное уменьшение содержания в цитоплазме гранул гликогена (см. рис. 1, 3, 4) или бета-гранул величиной до 25 нм, обеспечивающих функциональный энергетический ресурс тромбоцитов [10]. При этом появление в цитоплазме циркулирующих тромбоцитов аутофагосом (рис. 3) указывает на развитие деградационных процессов [3]. Вероятно, такие внутритромбоцитарные изменения не позволяют морфологически идентифицировать покрытые или окаймленные пузырьки [3] и митохондрии в цитоплазме большинства циркулирующих тромбоцитов при выраженных клинических симптомах ОПГ-гестоза. В данном случае реактивные сдвиги в зоне органелл визуализируются на фоне значительного реформирования обеих внутритромбоцитарных

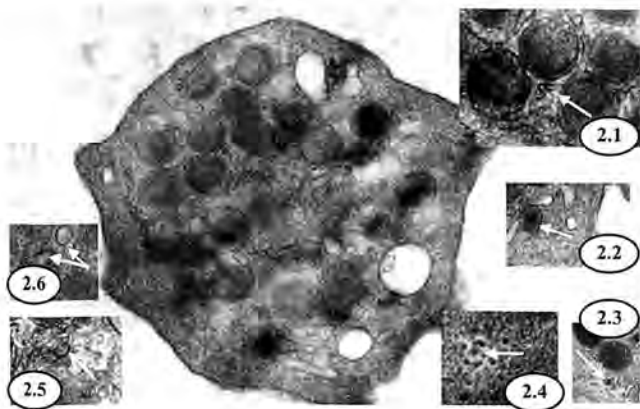


Рис. 2. Экваториальный срез циркулирующего тромбоцита женщины при физиологической беременности:

- 2.1 — альфа-гранулы ($\times 50\,000$);
- 2.2 — плотное тельце ($\times 50\,000$);
- 2.3 — локализация гранул гликогена возле альфа-гранул ($\times 30\,000$);
- 2.4 — гранулы гликогена ($\times 55\,000$);
- 2.5 и 2.6 — покрытые пузырьки ($\times 55\,000$ и $\times 50\,000$)

мембранных систем. На электроннограммах тромбоцитарных срезов гипертрофия системы каналов и вакуолей, связанных с поверхностью тромбоцита (комплекс ПВС), выражается в характерной вакуолизации цитоплазмы [24], что наглядно проявляется при ОПГ-гестозе (см. рис. 4). Известно, что структуры, входящие в комплекс ПВС, образованные в результате инвагинаций плазматической тромбоцитарной мембраны, непосредственно участвуют в реакции высвобождения, выполняя при этом внешнюю дренажную функцию [3, 24]. На вовлечение плотной тубулярной системы (комплекса ПТС) в интратромбоцитарные процессы на электроннограммах указывает увеличение соответствующих профилей составляющих ее элементов, обладающих пероксидазной активностью [20], что согласно нашим наблюдениям имеет место при беременности, осложненной ОПГ-гестозом. Каналы комплекса ПТС, относящегося к специфическим структурам тромбоцита, располагаются по тромбоцитарному экватору, но могут находиться и среди оргanelл, не контактируя ни с ними, ни с плазмалеммой, ни с мембранами комплекса ПВС [20, 35]. Комплекс ПТС, возможно, функционально аналогичный саркоплазматическому ретикулуму миоцитов, может участвовать в тромбоцитарной реакции высвобождения, определяя интратромбоцитарные центростремительные смещения цитоплазматических гранул [35]. Как известно, в ходе тромбоцитарной реакции высвобождения происходит выброс вначале в каналы комплекса ПВС плотных телец, затем альфа-гранул, где они утрачивают свою ограничивающую мембрану, и в дальнейшем содержимое гранул выделяется за пределы тромбо-

цита [3, 25]. Вероятно, это последовательные стадии единого секреторного тромбоцитарного процесса, но возможна и автономность в развитии этих вариантов или видов реакции высвобождения в тромбоцитах [25]. При беременности, осложненной ОПГ-гестозом, в системе ПВС циркулирующих тромбоцитов наличие цитоплазматических гранул на электроннограммах (в наших исследованиях) встречалось крайне редко. Однако анализ известных данных о морфологических изменениях тромбоцитов при их активации [3, 5, 17, 27, 29, 34], факты о наличии в тромбоцитах функционально полноценного лизосомального аппарата [3] и результаты собственных ультраструктурных исследований указывают на возможность существования ряда особенностей при проявлении тромбоцитарной реакции высвобождения. По нашему мнению, целесообразно дополнить ранее предложенные схемы строения интактных тромбоцитов [19, 35] установленными вариантами экзоцитоза при развитии тромбоцитарной реакции высвобождения (см. рис. 5). А именно, при беременности, осложненной ОПГ-гестозом, альфа-гранулы смещаясь в цитоплазму тромбоцитов, подходят вплотную к структурам комплекса ПВС и после контакта их мембран происходит развитие экзоцитарной реакции (см. рис. 5) с выделением содержимого альфа-гранул в тромбоцитарную дренажную систему (см. рис. 3 и 4). При этом степень выраженности экзоцитоза может быть различной. Так, может вовлекаться в экзоцитоз только содержи-

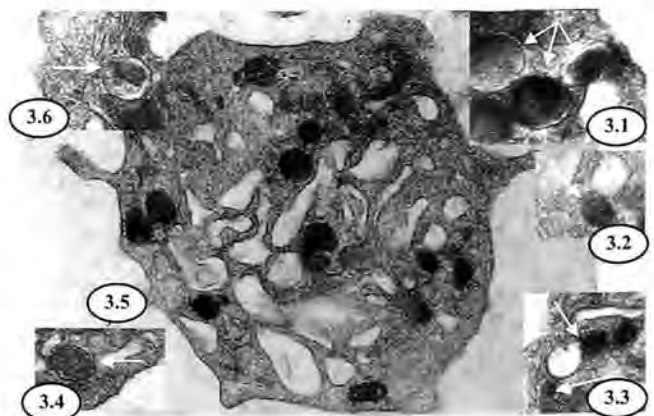


Рис. 3. Экваториальный срез циркулирующего тромбоцита женщины при беременности, осложненной ОПГ-гестозом легкой степени:

- 3.1 — альфа-гранулы возле ПВС и контакт их мембран ($\times 50\,000$);
- 3.2 — альфа-гранула с матриксом сниженной электронной плотности, контактирующая с ПВС ($\times 35\,000$);
- 3.3 — экзоцитоз содержимого альфа-гранулы в ПВС и непосредственный контакт мембран плотного тельца с ПВС ($\times 50\,000$);
- 3.4 и 3.5 — цитоплазматические мембранные включения (варианты) возле ПВС ($\times 65\,000$ и $\times 50\,000$);
- 3.6 — аутофагосома ($\times 50\,000$)

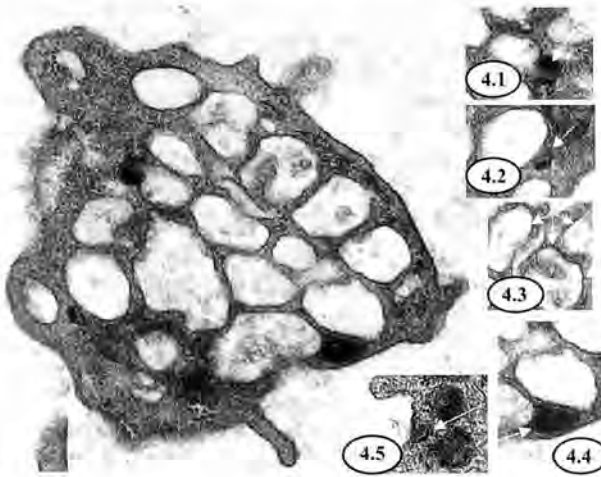


Рис. 4. Экваториальный срез циркулирующего тромбоцита женщины при беременности, осложненной ОПГ-гестозом средне-тяжелой степени:

- 4.1 — экзоцитоз содержимого альфа-гранулы в ПВС ($\times 30\,000$);
 4.2 — плотное тельце возле ПВС ($\times 40\,000$);
 4.3 — гипертрофированный комплекс ПВС ($\times 35\,000$);
 4.4 — альфа-гранула возле плазмалеммы ($\times 40\,000$);
 4.5 — экзоцитоз содержимого альфа-гранулы, контактирующей с плазмалеммой ($\times 40\,000$).

ное альфа-гранул (см. рис. 3) без видимых изменений величины и формы последних (см. рис. 5). На тромбоцитарных электроннограммах интрагранулярное изменение содержания биологически-активных субстанций характеризуется альфа-гранулами с матриксом различной электронной плотности [3, 4] (см. рис. 3). Участие в процессе экзоцитоза наряду с содержимым альфа-гранул и их ограничивающей мембраны, которая способна встраиваться в

комплекс ПВС различной величины своих сегментов (см. рис. 5), может приводить к появлению цитоплазматических мембранных включений и плотных телец (см. рис. 3). Такие варианты развития экзоцитоза вполне возможны, поскольку имеются убедительные подтверждения непосредственного участия альфа-гранул и их ограничивающей мембраны в образовании плотных телец и цитоплазматических мембранных включений [3, 34], а также установленные при реакции высвобождения факты значительного увеличения площади мембранных структур комплекса ПВС, что определяет выраженное расширение его объема [24] (см. рис. 3 и 4). Идентификация в цитоплазме тромбоцитов аутофагосом (см. рис. 3), согласно лизосомальной концепции [30], в развитии основных процессов внутритромбоцитарного обмена [3], может определять еще два варианта экзоцитоза содержимого альфа-гранул (см. рис. 5). Возможность реализации этих направлений в механизме экзоцитоза подтверждает характерное появление при тромбоцитарной реакции высвобождения на плазмалемме активированных тромбоцитов специфического белка GMP-140, который в интактных тромбоцитах локализуется только в мембране, ограничивающей их альфа-гранулы [12].

Таким образом, нами установлено, что в циркулирующих тромбоцитах женщин при беременности, осложненной ОПГ-гестозом, могут проявляться различные варианты (возможно последовательные стадии единого процесса) развития реакции высвобождения, что определяет экстратромбоцитарное выделение биологически-активных субстанций и характеризует определенные особенности патогенеза данного осложнения гестационного процесса.

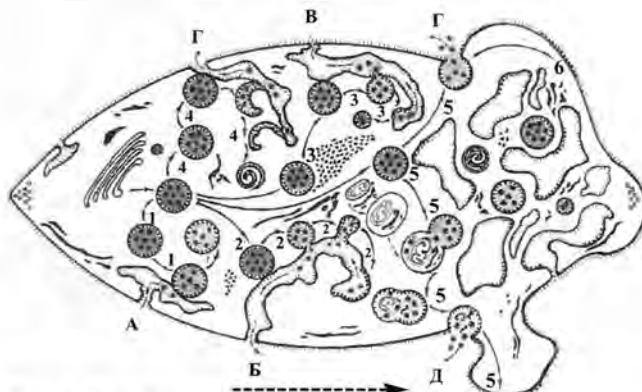


Рис. 5. Тромбоцитарная реакция высвобождения.

Профиль тромбоцита:

- А, Б, В, Г, Д и Е — варианты проявления экзоцитоза и соответствующие им виды механизма его реализации; 1, 2, 3, 4, 5 и 6;

-----> — направленность динамики изменений;

● и ○ — альфа-гранулы, в том числе с неодинаковым количеством внутригранулярного содержимого;

○ — цитоплазматические мембранные включения;

● — плотные тельца

Литература

1. *Большакова Т. Д.* Активность симпатико-адреналовой системы как фактора риска развития болезней адаптации // *Клин. лабор. диагностика.* — 1997. — № 5. — С. 31.
2. *Вашкинел В. К., Петров М. Н.* Морфометрический анализ ультраструктуры тромбоцитов у здоровых лиц, больных острым лейкозом, хроническим миелолейкозом и миелофиброзом // *Пробл. гематол. и перелив. крови.* — 1981. — Т. 26. — № 4. — С. 30–33.
3. *Вашкинел В. К., Петров М. Н.* Ультраструктура и функция тромбоцитов человека // *Л.: Наука,* 1982. — 88 с.
4. *Вашкинел В. К., Петров М. Н., Оксенкруг Г. Ф.* К вопросу о локализации серотонина в тромбоцитах человека // *Пробл. гематол. перелив. крови.* — 1975. — Т. 20. — № 10. — С. 42–45.
5. *Ермолаева Т. А., Пономаренко В. М., Головина О. Г.* Система мегакариоцит-тромбоцит // *Вестн. Росс. АМН.* — 1996. — № 12. — С. 34–43.
6. *Коваль С. Б., Лунина Н. В., Антипчук Ю. П.* Изменение лизосомального аппарата некоторых форменных элементов крови человека при

- адаптационном синдроме по данным электронной микроскопии // Цитолог. и генет.— 1983.— Т. 17.— № 4.— С. 61–66.
7. Коваль С. Б., Середенко М. М., Гончар О. О. Особливості патогенезу деяких клінічних аспектів полісимптомного пізнього гестозу вагітних // Експерім. та клініч. фізіол. біохім.— 2001.— № 2.— С. 67–72.
 8. Кулаков В. И., Ходова С. И., Мурашко Л. Е. и соавт. Плацентарные белки в диагностике и оценке эффективности иммуноцитотерапии у беременных с гестозом // Акуш. и гин.— 1999.— № 3.— С. 16–19.
 9. Літко О. П. Сучасні уявлення про етіопатогенез пізнього гестозу // Педіатр. акуш. та гінекол.— 1997.— № 3.— С. 92–94.
 10. Лысогоров Н. В. Ультраструктура пластинок в норме и при лучевых поражениях // Автореф. дис. д-ра биол. наук: 03.099 / НИИ мед. радиал. АМН СССР.— М., 1972.— 32 с.
 11. Лычев В. Г. Об определении антигепаринового фактора тромбоцитов в плазме // Лабор. дело.— 1974.— № 12.— С. 730–732.
 12. Мазуров А. В. Васильев С. А. Структура и функции мембранных гликопротеинов тромбоцитов // Гематол. трансфузиол.— 1994.— Т. 39.— № 1.— С. 29–34.
 13. Макацария А. Д., Мищенко А. Л. Вопросы циркуляторной адаптации системы гемостаза при физиологической беременности и синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания // Акуш. и гинекол.— 1997.— № 1.— С. 38–41.
 14. Мищенко В. П. Физиология гемостаза и ДВС-синдром // Полтава: Укручетиздат, 1998.— 164 с.
 15. Петрова Т. В. Клинико-патогенетическое значение функционального состояния тромбоцитов при нефропатии беременности // Акуш. и гинекол.— 1986.— № 1.— С. 66–68.
 16. Савельева Г. М., Шалина Р. И., Кашежева А. З. Значение ранней диагностики и терапии гестозов // Акуш. и гинекол.— 1989.— № 1.— С. 73–76.
 17. Шитикова А. С. Белязо О. Е., Тарковская Л. Р., Каргин В. Д. Метод определения внутрисосудистой активации тромбоцитов и его значение в клинической практике // Клин. лабор. диагност.— 1997.— № 2.— С. 23–24, 33–35.
 18. Astaldi G., Verga L. The Glycogen Content of the Cells of Lymphatic Leucaemia // Acta Haer. Atol.— 1957.— Vol. 17.— N 3.— P. 129–35.
 19. Benke O. Incomplete microtubules observed in mammalian blood platelets during microtubule polymerization // J. Cell. Biol.— 1967.— Vol. 34.— P. 697–701.
 20. Breton-Gorius J., Guichard J. Ultrastructural localization of peroxidase activity in human platelets and megakaryocytes // Amer. J. Path.— 1972.— Vol. 66.— P. 277–295.
 21. Davidge S. T. Oxidative stress and endothelial cell function in preeclampsia // Seminars in Reprod. Endocr.— 1998.— Vol. 16.— N 1.— P. 65–73.
 22. De Bruyn W. C. A modified OsO₄ — (double) fixation procedure which selectively contrasts glycogen // Europ. IV Reg. Conf. EM. Rome, 1968.— P. 65–68.
 23. Coimbra A. Evaluation of the glycogenolytic effect of α -amylase using autoradiography and electron microscopy // J. Histochem. Cytochem.— 1966.— Vol. 14.— P. 898–906.
 24. Cowan D. H. Thrombokinetics in acute nonlymphocytic leukemia // J. Lab. Clin. Med.— 1973.— Vol. 82.— P. 911–923.
 25. Ginsberg M., Henson P., Henson J., Kozin F. Mecanism of platelet response to monosodium urate crystals // Amer. J. Pathot.— 1979.— Vol. 94.— P. 549–557.
 26. Graham R. C. Jr., Karnovsky M. J. The early stages of absorption of injected horseradish peroxidase in the proximal tubules of mouse kidney: ultrastructural histochemistry by a new technique // J. Histochem. Cytochem.— 1966.— Vol. 14.— P. 291–302.
 27. Hayashi M., Kiumi F., Mitsuya K. Changes in platelet ATP secretion and aggregation during pregnancy and preeclampsia // Am. J. Med. Sci.— 1999.— Vol. 318.— N 2.— P. 115–121.
 28. Holmsen H. Ethanol-insoluble adenine nucleotides in platelet and their possible role in platelet function // Ann. N.Y. Acad. Sci.— 1972.— Vol. 201.— P. 109–121.
 29. Ishihara T., Sugawara J. Ultrastructural and histochemical studies on platelets: about role of lysosomal enzymes on release reaction // Acta Haematol. Jap.— 1974.— Vol. 37.— P. 29–42.
 30. Jacques P. J. Endocytosis and the lysosomal apparatus: recent developments // Cell biological aspects of disease. The plasma, membrane and lysosomes.— Boston-London, 1981.— P. 151–169.
 31. Sainio S., Teramo K., Kekom R. Platelet induces during normal pregnancy and pre-eclampsia // Br. J. Biomed. Sci.— 1999.— N 9.— P. 20–22.
 32. Thiagarajah S., Wheby M. S., Jain R. e. a. Disseminated Intravascular Coagulation in Pregnancy. The Role of Heparin Therapy // J. Reprod. Med.— 1981.— Vol. 26.— N 1.— P. 17–20.
 33. Vinatier D., Monnier J. C. Preeclampsia: Physiology and immunological aspects // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biology.— 1995.— Vol. 61.— N 2.— P. 85–97.
 34. White J. G. Origin and function of platelet dense bodies // Ser. Haematol.— 1970.— Vol. 4.— P. 17–46.
 35. White J. Current concepts of platelet structure // Amer. J. Clin. Pathol.— 1979.— Vol. 71.— P. 363–378.
 36. Williams D. J., de Swiet M. The pathophysiology of pre-eclampsia // Intensive Care Med.— 1997.— Vol. 23.— P. 620–629.

CHANGES IN THROMBOCYTES AT COMPLICATED PREGNANCY EPH-GESTOSIS

Koval S. B., Kovalenko T. N., Seredenko M. M.

■ **The summary:** One has made in women at physiological pregnancy and EPH-gestosis with the help of electron microscopy methods and microcoagulant research of functional circulating thrombocyte changes. A series of singularities of a release reaction by thrombocytes, which determine discharge of their cytoplasmatic granule contents are established. The scheme of possible development versions of a release reaction of thrombocytes is given.

■ **Key words:** normal pregnancy; EPH gestosis; thrombocytes; releasereaction thrombocytus

Гаенко Е. В., Коваленко Л. Ф.

Кафедра репродуктивного здоровья женщин Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования МЗ РФ; Областной комитет здравоохранения Мурманской области, Мурманск

ФАКТОРЫ РИСКА И ЧАСТОТА ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ У ДЕВОЧЕК ПУБЕРТАТНОГО ВОЗРАСТА В УСЛОВИЯХ КРАЙНЕГО СЕВЕРА

По данным ВОЗ до 20% населения Земли страдает железодефицитной анемией (ЖДА), однако наиболее остро эта проблема стоит в акушерстве и педиатрии. Именно во время беременности и в детстве наиболее часто возникают ситуации, приводящие к дефициту железа в организме.

Дефицит железа в конце беременности развивается у всех женщин в скрытой или явной форме, даже в тех случаях, когда исходные гемопозитические показатели в I триместре беременности были нормальны (Г. А. Самсыгина, 2001 г.; С. И. Вахрамеева и соавт.; 1996 г.). ЖДА, как и скрытый дефицит железа, может быть причиной сидеропении плода, а также причиной развития анемии в постнатальном периоде.

В связи с увеличением частоты ЖДА у первобеременных женщин особое внимание уделяется факторам, приводящим к ее развитию в детском возрасте. Природа создала комплекс механизмов, направленных на защиту плода от анемического состояния матери во время беременности. Так, во время беременности трансплацентарный транспорт железа осуществляется только от матери к плоду; в плаценте создается резервный фонд микроэлемента, способствующий адекватному снабжению плода железом при сидеропении у матери (Ф. П. Романюк и соавт.; 2001 г.).

Высокая активность фетального трансферрина и медленная биотрансформация фетального ферритина способствует максимальному сохранению запасов железа у плода (табл. 1). Тем не менее у доношенного ребенка эндогенные запасы истощаются к 5–6 месяцам жизни, у недоношенного к 3-му месяцу жизни, а при неблагоприятно протекавшей беременности (нарушения маточно-плацентарного кровообращения, плацентарная недостаточность и др.) еще раньше.

С момента рождения факторами риска ЖДА являются характер питания, нарушение транспорта и всасывания железа вследствие хронических заболеваний, синдрома мальабсорбции, глистные инвазии.

Железодефицитные состояния (ЖДС) у детей увеличивают риск многих болезней (в первую очередь инфекционных), влияют на психическое развитие ребенка, на его познавательные способности, вызывают трудности в дальнейшем обучении («ленивые дети»).

Наиболее остро дефицит железа может проявиться в пубертатном возрасте, когда реализуется сразу несколько причин: алиментарные факторы, ускоренные темпы роста организма, а также обильные и длительные кровотечения у части девочек в период становления менструального цикла.

По данным В. Г. Демихова (2001 г.) истощение запасов железа наблюдается у 17,8% подростков, анемия в 5,75%.

Целью настоящего исследования явились оценка запасов железа и частоты развития ЖДА у девочек пубертатного возраста с анализом основных факторов риска этих состояний.

Материалы и методы исследования

Обследовано 50 девочек в возрасте 14–15 лет на базе средней школы № 56 г. Мурманска. Исследование включало сбор анамнеза путем анкетирования, анализ периферической крови, определение уровня сывороточного ферритина и трансферрина, анализ кала на яйца гельминтов. Концентрацию гемоглобина определяли фотоэлектроколориметрическим методом, уровень трансферрина — методом нефелометрии с использованием аппаратуры фирмы «Бехман» (США), ферритина — методом ИФА с использованием аппаратуры фирмы «Лабсистемс» (Финляндия).

Результаты

Анализ показал, что 8 девочек (16%) родились недоношенными с весом менее 2,5 кг. 19 находились на искусственном вскармливании (38%). Сниженный росто-весовой коэффициент с момента рождения был у 10 девочек (20%), к моменту осмотра индекс массы тела (ИМТ) менее 19 кг/м² отмечен у 11 (22%).

Средний возраст менархе составил 12–13 лет. Нарушение менструальной функции по типу гиперполименореи выявлено у 18 (36%). Половая жизнь установлена у 6 девочек (12%). Хронические заболевания имели 14 (28%), из них на первом месте хронический пиелонефрит, затем хронический гайморит, гастрит. К часто болеющим ОРВИ (более 3 раз в год) отнесли себя 17 девочек (34%). Синдромы сидеропении (общая слабость, утомляемость, сухость и бледность кожи, ломкость ногтей, выпадение волос) отметили 39 (78%) обследуемых, из них сочетание 3 и более симптомов у 31 (62%). Отнесли себя к вегетарианцам 3 (6%). Анализ социально-экономических факторов (оценка материального положения семьи, уровня образования родителей) показал, что только 11 (22%) оценили свое положение как обеспеченное.

У подавляющего большинства обследуемых уровень гемоглобина находился в пределах возрастной нормы, то есть более 120 г/л, только у 3 (6%) отмечено снижение до 115–117 г/л. Уровень ферритина в исследуемой группе колебался от 1,1 до 49,3 нг/мл. Ферритин менее 30 нг/мл выявлен у 29 девочек (58%), средний уровень ферритина в этой группе составил 20 нг/мл. Снижение трансферрина до 220 мг/дл и ниже отмечено у 10 (20%), сочетание снижения

Механизмы, обеспечивающие положительный баланс железа у плода [Романюк Ф. П. и соавт., 2001 г.]

Основные факторы	Механизмы и функции
Плацента	1. Активный «захват» железа из кровотока матери 2. Утилизация железа из Нв материнских эритроцитов 3. Активный «перенос» железа (однонаправленный — из кровотока матери в кровоток плода)
Фетальный трансферрин	Интенсивное насыщение железом за счет высокой активности трансферрина
Плацентарный ферритин	Создание резервного фонда железа. Способствует адекватному снабжению плода железом при сидеропении у матери
Фетальный ферритин	Более медленная биотрансформация ферритина способствует максимальному сохранению фетальных запасов железа

трансферрина и снижения ферритина у 3 (6%), у одной девочки на фоне снижения трансферрина отмечены высокие цифры ферритина (340,1 нг/мл). Девочка госпитализирована в инфекционную больницу с диагнозом острый вирусный гепатит (табл. 2). У всех обследуемых гельминтов не найдено.

Таким образом, у девочек пубертатного возраста широко распространено состояние дефицита железа, что является предпосылкой для развития манифестных форм ЖДА при наступлении беременности. Частота скрытого дефицита железа, выявленная в настоящем исследовании, значительно выше среднероссийских показателей. У каждой второй обследованной девочки отмечены 3 и более фактора риска ЖДА: недоношенность при рождении, снижение ИМТ, гиперполименорея, воспалительные заболевания, включая пиелонефрит, гастрит.

Это свидетельствует о необходимости особого внимания к девочкам пубертатного возраста и проведение мер профилактики анемии, включающих выделение детей групп риска по развитию ЖДА, гематологического контроля данных категорий детей с профилактическим назначением препаратов железа в адекватных режимах.

Таблица 2

Число, обследованных	Снижены запасы железа		Снижение трансферрина		Уровень гемоглобина			
	n	%	n	%	< 120 г/л		> 120 г/л	
					n	%	n	%
50	29	58	10	20	3	6	47	94

Литература

1. Вахрамеева С. И., Денисова С. И. и др. Латентная форма ЖДА беременных женщин и состояние здоровья их детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии.— Л., 1996.— № 3.— С. 26–30
2. Демихов В. Г., Моршакова Е. Ф. и др. Распространенность и вероятность перехода дефицита железа в анемию у детей школьного возраста // Гематология и трансфузиология.— 2001.— Т. 46.— № 6.— С. 17–23
3. Романюк Ф. П., Алферьев В. П., Чугунова О. В. Анемии у детей // СПб, 2001.— 35 с.
4. Самсыгина Г. А. ЖДА у детей: профилактика и лечение // Лечащий врач.— 2001.— № 6.— С. 1–5

RISK FACTORS AND FREQUENCY OF FERRUM DEFICIENCY IN GIRLS OF PUBERTY AGE UNDER CONDITIONS OF THE FAR NORTH

Gaenko E. V., Kovalenko L. F.

Аржанова О. Н., Ковалева И. В.

ПРИМЕНЕНИЕ ДЮФАСТОНА В ТЕРАПИИ НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

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

■ Целью исследования явилось: изучение эффективности синтетического аналога прогестерона — дюфастона (дидрогестерона) в терапии угрожающего аборта, а также оценка динамики содержания прогестерона крови в процессе лечения дюфастоном. Применение дюфастона является патогенетически обоснованным; подтверждена его высокая эффективность при лечении невынашивания беременности ранних сроков. Использование дюфастона способствует сохранению беременности и не имеет отрицательных влияний на состояние беременной и плода. 93,5% беременностей у женщин с невынашиванием в анамнезе закончились родами.

■ Ключевые слова: угрожающий аборт, прогестерон, дюфастон

Целью исследования явилось изучение эффективности синтетического аналога прогестерона — дюфастона (дидрогестерона) в терапии угрожающего аборта, а также оценка динамики содержания прогестерона крови в процессе лечения дюфастоном. Применение дюфастона — патогенетически обоснованно, подтверждена его высокая эффективность при лечении невынашивания беременности ранних сроков. Использование дюфастона способствует сохранению беременности и не имеет отрицательных влияний на состояние беременной и плода. 93,5% беременностей у женщин с невынашиванием в анамнезе закончились родами.

Одной из самых актуальных проблем современного акушерства продолжает оставаться проблема невынашивания беременности. Среди причин перинатальной заболеваемости и смертности невынашивание играет главную роль. Процент преждевременного прерывания беременности, включая преждевременные роды, до сих пор держится на достаточно высоком уровне и составляет 10–25% от всех беременностей [1, 3]. Причины невынашивания беременности многочисленны и разнообразны. Наиболее частые из них — нейро-гормональные нарушения, урогенитальные инфекции и воздействия неблагоприятных экологических факторов.

В этиологии самопроизвольных аборт на ранних сроках беременности гормональная недостаточность яичников имеет большое значение и составляет от 35,4 до 39% из их числа [4, 6], поэтому особое внимание уделяется гипофункции яичников, в частности недостаточности лютеиновой фазы и ановуляции, а также гиперандрогении. Установлено, что у 15,5% женщин с невынашиванием беременности ранних сроков гормональная недостаточность яичников проявляется ановуляцией, а у 75,6% — недостаточностью лютеиновой фазы цикла в качестве составного компонента овариальной недостаточности [5]. При этой патологии неполноценность развития фолликула приводит к формированию слабофункционирующего желтого тела, неспособного продуцировать достаточные количества прогестерона, который при беременности играет исключительно важную роль. Это, в свою очередь, ведет к развитию относительной гиперэстрогемии, изменению адекватных структурных преобразований эндометрия и его рецепции половым гормонам: эстрадиолу и прогестерону. В результате может наступить спонтанное прерывание беременности ранних сроков. Гипофункция желтого тела при невынашивании беременности может быть и первичной. Низкий уровень прогестерона в лютеиновую фазу цикла в сочетании с нарушением созревания эндометрия выявляется от 40 до 81% среди женщин с невынашиванием в анамнезе.

Есть данные о том, что более чем у 80% женщин, получавших медикаментозную коррекцию гормональной недостаточности яичников, имеются признаки угрожающего выкидыша. При ановуляции и недостаточности лютеиновой фазы у женщин со спонтанно наступившей беременностью имеется недостаточность желтого тела, проявляющаяся сниженным содержанием эстрадиола. Нередко эндокринные нарушения, имеющиеся в ранние сроки беременности, в дальнейшем могут обуславливать развитие плацентарной недостаточности, которая

Таблица

Содержание прогестерона в плазме крови беременных с угрозой прерывания до начала лечения

Срок беременности	Прогестерон нМ/л / основная группа	Прогестерон нМ/л / контрольная группа	Достоверность различий / <i>p</i>
7–9	29,1±5,6	57,1±5,8	<i>p</i> < 0,01
10–12	60,5±3,4	70,4±3,2	<i>p</i> < 0,05
13–15	63,4±5,9	80,3±3,7	<i>p</i> < 0,05

является одной из главных причин спонтанных абортов поздних сроков и преждевременных родов.

Дюфастон близок по своей структуре к натуральному прогестерону, но, имея некоторые отличия в своем строении, он хорошо усваивается при пероральном применении в отличие от прогестерона. Кроме того, он является более активным на биохимическом уровне, имеет сродство к прогестероновым рецепторам, понижает сократительную активность матки, не обладает эстрогенным, андрогенным, минералкортикоидным и метаболическим действием [2, 7], что позволяет безопасно применять его у беременных женщин.

Материалы и методы исследования: в группу обследуемых вошли 122 женщины в возрасте от 20 до 40 лет, которые поступили в I родовое отделение ИАГ РАМН для лечения угрожающего аборта в I триместре беременности (из них повторнородящие составили 81%, а повторнородящие — 38%). Изучение соматического анамнеза выявило высокий процент патологии сердечно-сосудистой системы, среди которого преобладает вегетососудистая дистония и заболевания щитовидной железы, где преобладают диффузный нетоксический зоб и аутоиммунный тиреоидит. Необходимо также отметить, что около половины женщин имели отягощенный гинекологический анамнез, причем более 70% страдали острым и хроническим воспалением придатков матки и нарушением менструального цикла. Все женщины получали дюфастон *per os* в дозе 20 мг в день в течение 7–10 дней, в последующем по 10 мг в сутки до 14 недель беременности. Контрольную группу составили 55 беременных без невынашивания в анамнезе.

У всех пациенток был обследован уровень прогестерона крови в динамике, а женщинам с невынашиванием беременности — как до, так и после лечения дюфастоном. В основной группе содержание прогестерона до лечения было значительно ниже на всех исследуемых сроках беременности по сравнению с конт-

рольной группой (таблица). Содержание прогестерона после применения дюфастона достоверно не отличалось от такового в контрольной группе (рисунок).

В результате проведенного лечения 98% женщин были выписаны с прогрессирующей беременностью; средняя продолжительность стационарного лечения составила 10,3 койко-дня.

Почти у всех обследованных женщин беременность протекала с осложнениями. Наиболее частыми из них в обеих группах были гестоз и анемия. В основной группе частота анемии была достоверно выше, чем в контрольной группе. Частота гестоза в обеих группах достоверно не отличалась. С одинаковой частотой в обеих группах встречались пиелонефрит беременных и стафилококконосительство.

Наблюдение во II и III триместрах беременности выявило необходимость повторной госпитализации женщин основной группы в связи с угрозой прерывания беременности (25,5%). Изучение особенностей угрозы прерывания показало, что у большинства пациенток ее признаки появлялись в I триместре, а во II и III триместрах угроза невынашивания была чаще повторной.

В дальнейшем все женщины основной группы в сроки 12, 20 и 30 недель беременности получали курсы профилактики плацентарной недостаточности, которые направлены на улучшение маточноплацентарного кровотока и метаболическую функцию плаценты, повышение неспецифической резистентности организма и адаптационные способности плода.

Изучение исходов беременности показало, что родами закончились 93,5% беременностей, из них 98% — срочными. Неразвивающаяся беременность диагностирована в 4,3% случаев,

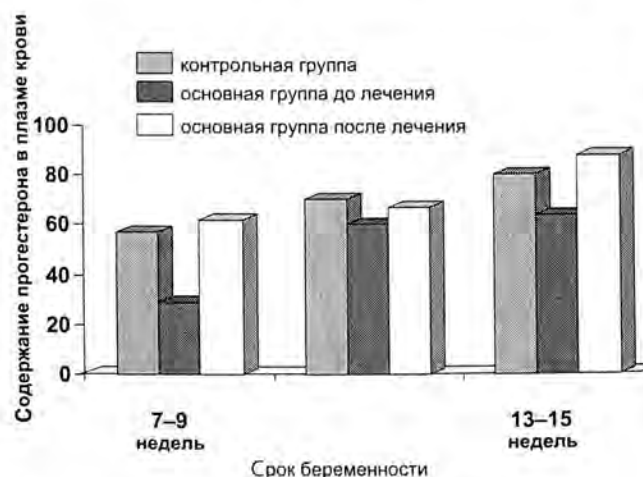


Рис. Содержание прогестерона в плазме крови беременных с угрозой прерывания после лечения дюфастоном

спонтанный аборт произошел у одной женщины во II триместре беременности, таким образом невынашивание составило 7,5%, что является популяционным.

Все новорожденные родились в удовлетворительном состоянии; средняя оценка по шкале Апгар составила $8,0 \pm 0,2$ балла, средняя масса тела — $3384,5 \pm 125,6$ г, средняя длина тела — $50,8 \pm 0,5$ см.

Таким образом, применение дюфастона в лечении невынашивания беременности является патогенетически обоснованным средством, приводящим к нормализации содержания прогестерона крови, и высоко эффективным средством, которое способствует сохранению беременности и не имеет отрицательных влияний на состояние беременной женщины и плода.

Литература

1. Актуальные проблемы невынашивания беременности (цикл клинических лекций под ред. д-ра мед. наук проф. В. М. Сидельниковой).— М., 2001.— 170 с.
2. Коврижина А. П., Тумилович Л. Г., Нерсеян Р. А. Дюфастон в коррекции предменструального синдрома // Проблемы репродукции.— Т. 8.— 2002.— № 2.— С. 33–36.
3. Кошелева Н. Г., Аржанова О. Н. и др. Новые подходы к профилактике и лечению угрозы преждевременных родов // Актуальные вопросы физиологии и патологии репродуктивной функции женщины: Материалы XXIV научной сессии НИИ АГ РАМН / Под ред. Э. К. Айламазяна.— СПб., 1995.— С. 121–123.
4. Кошелева Н. Г., Плужникова Т. А. Опыт работы центра по профилактике невынашивания

беременности // Актуальные вопросы физиологии и патологии репродуктивной функции женщины: Материалы XXII научной сессии НИИ АГ РАМН / Под ред. Э. К. Айламазяна.— СПб., 1993.— С. 117–118.

5. Михнина Е. А. Гормональная функция яичников и рецепция эстрадиола и прогестерона эндометрия у женщин с невынашиванием беременности ранних сроков // Автореф. дисс. канд. мед. наук.— СПб., 1995.— 20 с.
6. Орлова О. О. Течение беременности, родов и послеродового периода у женщин после медицинской коррекции гормональной недостаточности яичников // Автореф. дисс. канд. мед. наук.— СПб., 1996.— 23 с.
7. Прилепская В. Н. Опыт применения препарата «дюфастон» в лечении первичной дисменореи // Охрана здоровья матери и ребенка. Материалы 4-го Российского научного форума.— М., 2002.— С. 306–307.

USE OF DUFASTONE IN THERAPY OF PREGNANCY LOSS

Arjanova O. N., Kovaliova I. V.

■ **The summary:** The study purpose is realizing efficiency of synthetic analog of progesterone—dufastone (didrogesterone) for threatening abort therapy and dynamics evaluation of blood progesterone contents during treatment with dufastone. Dufastone use is pathogenetically proved, its high efficiency for treatment of pregnancy loss at early terms is affirmed. Dufastone application helps to protect pregnancy and has not negative influences on pregnant woman and fetus state. 93,5% of pregnancies in women with fetus loss in anamnesis were completed with deliveries.

■ **Key words:** threatening abort, progesterone, dufastone

Савичева А. М., Селимян Н. К.,
Гриненко Г. В., Новикова Л. Н.,
Рыбина Е. В., Зацюрская С. Л.,
Мартикайнен З. М.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА БЕТАДИН ПРИ ЛЕЧЕНИИ НЕБЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С БАКТЕРИАЛЬНЫМ ВАГИНОЗОМ ИЛИ ВАГИНИТОМ

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

■ В статье представлены данные по эффективности применения препарата бетадин при лечении 17 небеременных женщин с бактериальным вагинозом или вагинитом и наличием уреоплазм и других микроорганизмов в вагинальном отделяемом. При применении свечей бетадин в течение 14 дней с одновременным назначением специфических антибактериальных или антимикотических препаратов достигнуто клиническое выздоровление с элиминацией уреоплазм в 82,4% случаев.

■ **Ключевые слова:** вагиноз, вагинит, бетадин, уреоплазмы, лечение

В практике акушера-гинеколога нередко встречается бактериальный вагиноз или вагинит. Эти заболевания сопровождаются жалобами на обильные выделения из половых путей, зуд, жжение при мочеиспускании, боли внизу живота. Диагностика этих заболеваний значительных трудностей не представляет, однако лечение нередко сопровождается рецидивами. Поиск новых способов терапии бактериального вагиноза или вагинита, особенно при наличии в вагинальном отделяемом уреоплазм или других микоплазм (*M. hominis*, *M. fermentans*, *M. genitalium*), является актуальной задачей.

Целью исследования было изучение эффективности действия препарата бетадин при лечении небеременных женщин с бактериальным вагинозом и/или вагинитом и наличием в вагинальном отделяемом уреоплазм.

Бетадин (фирма «Эгис», Венгрия) — антисептик широкого спектра действия, выпускается в вагинальных суппозиториях. Один суппозиторий содержит 200 мг поливинилпирролидона йода, антимикробный эффект которого обусловлен блокированием специфических адгезинов мембраны клетки микроорганизма.

Под нашим наблюдением было 17 женщин в возрасте 18–42 лет с жалобами на выделения из половых путей, зуд, боли внизу живота. На выделения из половых путей жаловались 94,1±5,7% женщин, на зуд — 17,6±9,2%, на болезненное мочеиспускание — 11,8±7,8%, на тянущие боли внизу живота — 35,3±11,6%.

Всем женщинам проводилось микробиологическое исследование: оценка микробиоценоза влагалища, исследование с целью выделения факультативно-анаэробных микроорганизмов, культуральное исследование на генитальные микоплазмы (*Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealyticum*), исследование с целью обнаружения *Chlamydia trachomatis*.

При оценке микробиоценоза влагалища I картина выявлена у 4 женщин (23,5±10,3%), II — у 12 женщин (70,5±11,1%), III — у 1 (5,9±5,7%), VI — у 3 (17,6±9,2%). У всех обследованных женщин выделены *Ureaplasma urealyticum*. Кроме того, у 6 женщин (35,3±11,6%) выделены *Mycoplasma hominis*, у 8 (47,1±12,1%) — *Gardnerella vaginalis*, у 3 (17,6±9,2%) — *Streptococcus ssp.*, у 3 (17,6±9,2%) — *Candida albicans*, у 4 (23,5±10,3%) — *Chlamydia trachomatis*. В результате клинико-лабораторного обследования был выставлен диагноз бактериального вагиноза у 13 женщин, у 3 — кандидозного кольпита, у 1 — неспецифического бактериального кольпита. У 4 женщин был установлен диагноз урогенитального хламидиоза в сочетании с вагинозом/вагинитом.

Всем женщинам было проведено лечение с назначением антибактериальных препаратов (доксицилин или вильпрафен), витаминов, гепатопротекторов, а также назначением вагинальных свечей бетадин по 1 свече 1 раз на ночь в течение 14 дней.

Таблица

Результат клинического применения вагинальных свечей бетадин

	До лечения n=17		После лечения через 1 месяц		P
	Абс. число	M+m %	Абс. число	M+m %	
Жалобы					
Боли	16	94,1±5,7	Нет	—	
Зуд	3	17,6±9,2			
Учащенное болезненное мочеиспускание	2	11,8±7,8			
Тянущие боли внизу живота	6	35,3±11,6			
Картина микробиоценоза					
I	4	23,5±10,3	13	76,5±10,3	<0,01
II	12	70,5±11,1	4	23,5±10,3	<0,01
III	1	5,9±5,7	—	—	
IV	3	17,6±9,2	—	—	
Выделенные микроорганизмы					
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	17	100	3	17,6±9,2	<0,001
<i>Mycoplasma hominis</i>	6	35,3±11,6	—	—	<0,01
<i>Chlamydia trachomatis</i>	4	23,5±10,3	—	—	<0,05
<i>Gardnerella vaginalis</i>	8	47,1±12,1	—	—	<0,01
<i>Streptococcus ssp.</i>	3	17,6±9,2	2	11,8±7,8	
<i>Candida ssp.</i>	3	17,6±9,2	2	11,8±7,8	

При наличии кандидозного кольпита назначался антимикотический препарат *per os* в сочетании с вагинальным введением свечей бетадин в той же дозировке.

Контроль эффективности лечения проведен через месяц после окончания терапии. В таблице представлена эффективность терапии при применении вагинальных свечей бетадин.

Как видно из данных, приведенных в таблице, у всех женщин после лечения исчезли жалобы на выделения, зуд, тянущие боли внизу живота. Значительно улучшилась картина микробиоценоза влагалища: I (физиологическая) картина имела место у 76,5±9,2% женщин. Для сравнения — до лечения физиологическая картина была у 23,5±10,3% женщин. II картина после лечения была выявлена у 23,5±10,3% женщин (до лечения — у 70,5±11,1%). После лечения ни у одной женщины не было III и VI картин микробиоценоза.

Что касается влияния бетадина на уреоплазмы и другие микроорганизмы, которые выделялись до лечения, то необходимо отметить положительный эффект этого препарата. В результате проведенной терапии элиминация уреоплазм произошла в 82,4±9,2% случаев (у 14 пациенток). После лечения уреоплазмы выделялись лишь у 3 женщин, что составило 17,6±9,2%. Кроме того, отмечался положительный эффект бетадина на микоплазмы (*M. hominis*) и гарднереллы. Эти микроорганизмы после комплексного лечения не выявлялись. Что касается дрожжеподобных грибов, то несмотря на то,

что микроскопически они не выявлялись и картина микробиоценоза после лечения кандидозного кольпита была физиологической, при культуральном исследовании у двух женщин все-таки выделялись дрожжеподобные грибы в незначительном количестве. Следует отметить, что у всех женщин с кандидозным кольпитом было отмечено клиническое выздоровление.

По поводу урогенитального хламидиоза всем женщинам было назначено системное антибактериальное лечение (вильпрафен или доксициклин) с положительным эффектом.

Переносимость препарата бетадин была хорошей, две пациентки отмечали чувство жжения во влагалище на 2–3 день применения препарата, которое самостоятельно проходило при продолжении терапии.

Таким образом, эффективность терапии вагиноза/вагинита, вызванного уреоплазмами в сочетании с другими бактериями, бетацином местно в течение 14 дней при одновременном проведении общей антибактериальной терапии оценивается в 82,4±9,2% (достигнута полная элиминация уреоплазм, гарднерелл с клиническим выздоровлением).

Эти данные позволяют рекомендовать бетадин для комплексного лечения бактериального вагиноза и/или вагинита, вызванного уреоплазмами в сочетании с гарднереллами, кандидами, стрептококками.

USE OF BETADIN FOR TREATMENT
OF NON-PREGNANT WOMEN WITH BACTERIAL
VAGINOSIS OR VAGINITIS

Savicheva A. M., Selimyan N. K.,
Grinenko G. V., Novikova L. N.,
Ribina E. V., Zatsiorskaya S. L.,
Martikainen Z. M.

■ **The summary:** The article presents the data on the efficiency of using betadin to treat 17 non-pregnant women who had bacterial vaginosis or vaginitis with ureaplasmas and other microorganisms in their vaginal discharge. The use of suppositories betadin for 14 days and specific antibacterial or antimicrobial therapy allowed achieve clinical recovery and elimination of ureaplasmas in 82,4% cases.

■ **Key words:** vaginosis, vaginitis, betadin, ureaplasmas, treatment

Габелова К. А., Гзгзян А. М.,
Богданова М. Н., Потин В. В.,
Хохлов П. П.

ПРИМЕНЕНИЕ ЭСТРОГЕНОВ И ГЕСТАГЕНОВ ПРИ АУТОИММУННОМ ООФОРИТЕ

Кафедра акушерства и гинекологии
Санкт-Петербургского государственного
медицинского университета
им. акад. И. П. Павлова;
Научно-исследовательский институт
акушерства и гинекологии
им. Д. О. Отта РАМН,
Санкт-Петербург

■ Иммуноферментным методом изучены гормональные показатели (ФСГ, ЛГ, пролактин, эстрадиол, прогестерон) и содержание антиовариальных аутоантител в крови 39 больных аутоиммунным оофоритом репродуктивного возраста. У 18 больных выявлена гипергонадотропная недостаточность яичников, проявляющаяся аменореей, у 21 больной — нормогонадотропная недостаточность яичников, которая проявлялась опсоолигоменореей или аменореей. У всех обследованных женщин содержание антиовариальных аутоантител в крови значительно превышало этот показатель у здоровых женщин. Через 6 месяцев эстроген-гестагенной терапии произошло статистически достоверное снижение уровня антиовариальных аутоантител у большинства больных. После отмены терапии у части больных с нормогонадотропной формой аутоиммунного оофорита произошло восстановление овуляторного менструального цикла. Терапевтический эффект авторы связывают с уменьшением гонадотропной стимуляции яичников и с влиянием эстрогенов и гестагенов на иммунную систему.

■ **Ключевые слова:** аутоиммунный оофорит, эстроген-гестагенные препараты, лечение

Гормональная недостаточность яичников является одной из основных причин женского бесплодия. В зависимости от содержания гонадотропинов в крови различают гипо-, нормо- и гипергонадотропную формы овариальной недостаточности. Пониженное содержание гонадотропинов в крови является проявлением различных заболеваний гипофиза, гипоталамуса и других отделов центральной нервной системы [8].

Гипергонадотропная недостаточность яичников возникает вследствие первичного поражения яичников. Снижение содержания эстрадиола в крови ниже порогового уровня в соответствии с механизмом отрицательной обратной связи между яичниками и гипофизом приводит к повышению секреции гонадотропинов гипофизом. Нормогонадотропная недостаточность яичников, характеризующаяся неизменным содержанием гонадотропинов в крови, является самой распространенной причиной нарушений менструального цикла и бесплодия. Эта форма овариальной недостаточности может быть обусловлена самыми разными овариальными и экстрагонадными факторами: центральные нарушения регуляции функции яичников, в том числе функциональная и органическая гиперпролактинемия, ожирение, дефицит массы тела, синдром поликистозных яичников, надпочечниковая гиперандрогенемия, первичный гипотиреоз и др. [5]. Приблизительно у 35% больных с нормогонадотропной недостаточностью яичников механизм положительной обратной связи не нарушен, и овариальная недостаточность связана с первично-яичниковыми факторами. При этом фолликулярный аппарат сохранен и способен поддерживать продукцию эстрадиола на уровне, превышающем пороговый для запуска механизма отрицательной обратной связи.

Одним из основных факторов, способствующих возникновению первично-овариальной недостаточности, является аутоиммунный оофорит. Аутоиммунное поражение яичников приводит к развитию гипергонадотропной аменореи в 43–69% случаев [6, 15]. Циркулирующие и фиксированные антиовариальные аутоантитела и гистологические признаки аутоиммунного поражения яичников определяются у 19,2–31,5% женщин с нормогонадотропной недостаточностью яичников [6]. Возможно, аутоиммунный процесс начинается с растущих фолликулов и только затем распространяется на примордиальные. В этом случае можно говорить о стадийности заболевания. Вместе с тем клинические наблюдения указывают на то, что нормогонадотропная стадия заболевания далеко не всегда переходит в гипергонадотропную. Были найдены достоверные отличия в частоте встречаемости антигенов системы HLA у больных с аутоиммунным оофоритом с нормальным и повышенным уровнем гонадотропинов в крови [6]. Это говорит о существовании двух форм заболевания, одна из которых не затрагивает при-

мордиальные фолликулы и не приводит к развитию гипергонадотропной недостаточности яичников.

В настоящее время не существует единой теории патогенеза аутоиммунного оофорита. Отмечено частое (до 50%) сочетание аутоиммунного поражения яичников с другой аутоиммунной патологией (недостаточность коры надпочечников аутоиммунного происхождения, аутоиммунный тиреозит, гипопаратиреоз, сахарный диабет I типа, системная красная волчанка, ревматоидный артрит, гломерулонефрит, витилиго и др.) [4, 16]. Сочетанное развитие аутоиммунных заболеваний указывает на патогенетическую общность различных форм системной и органной аутоиммунной патологии. Процесс атрезии фолликулов у здоровых женщин обеспечивается иммунологическими механизмами. В норме он протекает циклически с участием цитокинов (трансформирующие факторы роста α и β , фактор некроза опухоли α , фактор роста фибробластов, интерлейкин-1) и инициируется интерфероном- γ , который секретируется резидентными макрофагами и клетками гранулы. Перманентное, а не циклическое, как в физиологических условиях, освобождение цитокинов с вовлечением все большего числа фолликулов приводит к овариальной недостаточности [9, 14]. При аутоиммунной патологии интерферон- γ , секретлируемый активированными Т-лимфоцитами, приводит к эктопической экспрессии антигенов системы HLA класса II клетками гранулы, что делает их аутоантигенами.

В других исследованиях [10] показано, что у больных с аутоиммунным поражением яичников происходит уменьшение субпопуляции лимфоцитов CD4, играющих ключевую роль в регуляции иммунной системы, и увеличение цитотоксических субпопуляций — CD8 и естественных киллеров. Некоторые исследователи [20] указывают на увеличение всех популяций Т-лимфоцитов. Помимо прямого цитотоксического действия на структуры пораженного органа Т-клетки оказывают стимулирующее влияние на продукцию аутоантител В-лимфоцитами. Исследование полученной при лапароскопии ткани яичников больных с аутоиммунным оофоритом показало, что у большинства больных возрастает концентрация иммуноглобулинов класса M и G, и в меньшей степени — класса A. У всех больных отмечено увеличение содержания S3-компонента комплекса [6]. Циркулирующие антитела, обнаруживаемые в крови больных аутоиммунным оофоритом, направлены против клеток гранулы, теки, отдельных структур стероидпродуцирующих клеток яичников, в том числе против рецепторов к гонадотропинам, против яйцеклетки и непосредственно против гонадотропинов [15, 18].

Лечение аутоиммунного оофорита, как и любого аутоиммунного заболевания, является достаточно трудной задачей. Единственный эффективный метод восстановления фертильности при гипергонадотропной форме заболевания — экстракорпоральное оплодотворение с применением донорских яйцеклеток. Индукция овуляции антиэстрогенными препаратами возможна лишь на ранних стадиях заболевания, когда уровень гонадотропинов в крови не выходит за пределы физиологических колебаний. При этом терапия антиэстрогенами дает низкий эффект (23,5% больных), тогда как при нормогонадотропной ановуляции иной этиологии частота наступления беременности варьирует в пределах 41–78%. При нормогонадотропной форме заболевания использование высоких доз кортикостероидов способствует восстановлению регулярных менструаций у определенной части больных, но лишь у некоторых из них отмечается овуляция с последующей недостаточностью желтого тела. Перспективным представляется применение агонистов люлиберина, угнетающих синтез гонадотропных гормонов и подавляющих функцию яичников, а также системной энзимотерапии в качестве самостоятельного метода лечения, так и вспомогательного при индукции овуляции традиционными способами [2, 6].

Нередко больным с гипергонадотропной аменореей назначается заместительная гормональная терапия (ЗГТ) эстроген-гестагенными препаратами для профилактики осложнений, свойственных овариальной недостаточности, или как подготовка к экстракорпоральному оплодотворению. Больным с нормогонадотропной недостаточностью яичников, проявляющейся опсоолигоменореей или аменореей, часто назначают комбинированные оральные контрацептивы. Данные о влиянии эстрогенов и гестагенов на аутоиммунные процессы неоднозначны.

Цель настоящего исследования состояла в изучении влияния эстроген-гестагенных препаратов на клинические проявления аутоиммунного оофорита.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находилось 39 женщин с аутоиммунным оофоритом. У 18 больных была гипергонадотропная форма аутоиммунного оофорита, проявлявшаяся первичной (5 больных) или вторичной (13 больных) аменореей. У 21 женщины имелась нормогонадотропная недостаточность яичников (у 18 больных — ановуляция, у трех — недостаточность лютеиновой фазы). Ановуляция сопровождалась опсоменореей (13 больных) или вторичной аменореей (5 больных). Длительность аменореи варьиро-

вала от 1–2,5 лет у больных с нормогонадотропной недостаточностью яичников до 3–13 лет у женщин с гипергонадотропной формой оофорита. Возраст больных колебался от 17 до 40 лет и в среднем составил $22,9 \pm 1,2$ года. Среди сопутствующих экстрагенитальных заболеваний встречались: аутоиммунный тиреоидит ($16,2 \pm 6,1\%$), ожирение ($10,8 \pm 5,1\%$), нейродермит ($8,1 \pm 4,5\%$), хронические заболевания мочевыводящих путей ($5,4 \pm 3,7\%$), и желудочно-кишечного тракта ($5,4 \pm 3,7\%$). Беременности в анамнезе были у пяти женщин с нормогонадотропной формой оофорита (4 самопроизвольных выкидыша ранних сроков, у одной женщины — роды). У всех больных с гипергонадотропной недостаточностью яичников и у 6 женщин с нормогонадотропной формой аутоиммунного оофорита имелось первичное или вторичное бесплодие. Остальные женщины к моменту обследования не были заинтересованы в беременности.

Обследование, включавшее определение иммуноферментными методами содержания гонадотропинов, пролактина, эстрадиола и прогестерона (наборы фирмы «Amersham», Великобритания), антиовариальных аутоантител в крови [3], трансвагинальную эхографию яичников и матки (частота 5,0 мГц, Aloka-500SSD, Япония), проводилось до начала применения эстроген-гестагенных препаратов и через 6 месяцев от начала их приема. Больные с нормогонадотропной недостаточностью яичников получали комбинированный оральные контрацептив «Марвелон» (Organon, Нидерланды), содержащий 0,03 мг этинилэстрадиола и 0,15 мг дезогестрела, в течение 6 циклов. Больным с гипергонадотропной аменореей проводилась заместительная гормональная терапия (ЗГТ) в циклическом режиме. Больные получали эстрадиола валерат («Прогинова», Shering, Германия) с 1 по 25 день индуцированного цикла от 2 мг до 6 мг в сутки с постепенным повышением дозы к середине цикла. Параллельно назначался дидрогестерон в дозе 10 мг в сутки («Дюфастон», Solvay Pharma, Нидерланды) с 16 по 25 день цикла.

Результаты и их обсуждение

При гинекологическом и трансвагинальном ультразвуковом исследовании больных с нормогонадотропной недостаточностью яичников не было выявлено значительных отклонений в состоянии половых органов. Величина матки, размеры яичников у этих женщин соответствовали возрастной норме. Толщина эндометрия на 10–12 день менструального цикла колебалась от 4 мм до 11 мм и в среднем составила $8,1 \pm 0,5$ мм. Толщина эндометрия у больных с нормогонадотропной аменореей варьировала

от 2 мм до 8 мм ($5,6 \pm 1,1$ мм). Отсутствовали эхографические признаки фазовой трансформации эндометрия. Количество фолликулов в яичниках менструировавших женщин колебалось от 2–3 до 8–9, у женщин с аменореей не превышало шести, у двух из них полостные фолликулы отсутствовали. Средние размеры минимальных фолликулов составили $5,6 \pm 1,1$ мм, максимальных — $10,2 \pm 0,7$ мм. У всех обследованных женщин этой группы имелись нормальный уровень гонадотропинов (ФСГ — $6,1 \pm 0,6$ МЕ/л; ЛГ — $5,3 \pm 0,4$ МЕ/л) и пролактина ($321,0 \pm 36,2$ мМЕ/л) в крови. Средний уровень эстрадиола в крови на 2–5 день цикла составил $293,7 \pm 19,8$ пмоль/л, уровень прогестерона на 20–23 день цикла — $5,9 \pm 0,9$ нмоль/л. Исходное содержание антиовариальных аутоантител в крови больных с нормогонадотропной формой аутоиммунного оофорита колебалось от 295 Е/мл до 1350 Е/мл и в среднем составило $518,7 \pm 60,9$ Е/мл (при норме до 260 Е/мл). Через 6 месяцев приема марвелона уровень антиовариальных аутоантител достоверно ($p < 0,01$) снизился до $243,5 \pm 30,8$ Е/мл (рисунок) с колебаниями от 67 Е/мл до 728 Е/мл. При этом снижение уровня аутоантител наблюдалось у 15 больных ($71,4 \pm 9,9\%$), у 12 из них — до нормальных значений. Через 30–47 дней после отмены препарата у 17 больных возобновились самостоятельные менструации. У 7 женщин с ановуляцией восстановился овуляторный менструальный цикл, о чем свидетельствовало повышение уровня прогестерона на 20–23 день цикла ($20,2 \pm 1,8$ нмоль/л) и наличие доминантного фолликула в яичнике по данным ультразвукового исследования. У трех женщин наступила спонтанная беременность во 2–4 цикле после отмены марвелона. Определение содержания гонадотропинов, пролактина и эстрадиола в крови после отмены препарата не показало достоверных отличий от исходного уровня (табл. 1).

Данные ультразвукового исследования больных с гипергонадотропной аменореей показали значительное отставание размеров матки от физиологических показателей. Толщина эндометрия не превышала 5 мм и в среднем составила $3,2 \pm 0,1$ мм. Размеры яичников также были меньше средних показателей у здоровых женщин и больных с нормогонадотропной недостаточностью яичников. У 7 больных яичники не визуализировались. У большинства больных этой группы фолликулы в яичниках не определялись, у шести женщин в яичниках имелось по 2–4 фолликула с максимальным диаметром 5 мм. У всех больных с гипергонадотропной формой аутоиммунного оофорита до начала заместительной гормональной терапии имелся высокий уровень гонадотропинов и низкое содержание эстрадиола и прогестерона

Таблица 1

Содержание гонадотропинов, пролактина, эстрадиола и прогестерона в крови больных с нормогонадотропной формой аутоиммунного оофорита

		Исходный уровень	После 6 циклов приема марвелона
ФСГ (МЕ/л)	2-5 день цикла	6,1±0,6	5,3±0,4
ЛГ (МЕ/л)		6,6±0,6	5,9±0,5
Эстрадиол (пмоль/л)		293,7±19,8	313,2±25,5
ПРЛ (мМЕ/л)	21-23 день	321,0±36,2	303,1±28,1
Прогестерон (нмоль/л)		5,9±0,9	11,1±1,4**

** — отличие от исходного показателя при $p < 0,01$.

в крови. Исходное содержание антиовариальных аутоантител в крови этих больных колебалось от 320 Е/мл до 1545 Е/мл и в среднем составило 701,3±91,2 Е/мл. На фоне заместительной гормональной терапии отмечалось достоверное ($p < 0,01$) снижение уровня гонадотропинов и повышение содержания эстрадиола в крови (табл. 2).

На 6-ом месяце терапии отмечалось значительное ($p < 0,01$) снижение уровня антиовариальных аутоантител в крови практически у всех женщин (рисунок), уровень антиовариальных антител в крови колебался от 45 Е/мл до 503 Е/мл и в среднем составил 257,1±34,1 Е/мл. По данным ультразвукового исследования, на фоне заместительной гормональной терапии достоверно увеличились размеры матки и толщина эндометрия. Существенных изменений в состоянии яичников не произошло. У одной женщины с гипергонадотропной аменореей после завершения терапии произошло восстановление овуляторного менструального цикла

Таблица 2

Содержание гонадотропинов, пролактина, эстрадиола и прогестерона в крови больных с нормогонадотропной формой аутоиммунного оофорита

	Исходный уровень	Через 6 мес ЗГТ
ФСГ (МЕ/л)	66,6±5,1	25,7±6,7***
ЛГ (МЕ/л)	35,9±5,2	17,4±4,6**
Эстрадиол (пмоль/л)	229,7±34,7	270,9±29,5
ПРЛ (мМЕ/л)	118,2±16,6	249,8±18,2**
Прогестерон (нмоль/л)	1,2±0,2	2,9±0,4**

** — отличие от исходного показателя при $p < 0,01$.
*** — отличие от исходного показателя при $p < 0,001$.

и наступила беременность.

Результаты проведенного исследования показывают, что комбинированное применение эстрогенных и гестагенных препаратов у больных различными формами аутоиммунного оофорита не только не ухудшает его течения, но и оказывает благоприятный клинический эффект вплоть до достижения у отдельных больных ремиссии заболевания. Позитивный лечебный эффект этих препаратов можно связать с несколькими факторами. Прежде всего это известное иммуносупрессивное влияние гестагенных препаратов, усиливающих активность Т-супрессоров [17]. Эстрогены обладают как стимулирующим, так и подавляющим действием на иммунную систему. Они подавляют активность Т-супрессоров, усиливают дифференцировку В-клеток и поликлональную продукцию иммуноглобулинов, но оказывают стимулирующее действие на активность естественных киллеров и усиливают чувствительность органов-мишеней к их действию [1, 17, 19]. Таким образом, эстрогены могут стимулировать аутоиммунные процессы. В этой связи можно было бы ожидать более выраженного клинического эффекта от изолированного применения гестагенных препаратов. Однако их применение, как правило, не тормозит овуляторный процесс у здоровых женщин и, следовательно, не предотвращает экспрессию соответствующих аутоантигенов. Вместе с тем целый ряд клинических и экспериментальных наблюдений [7, 11, 12, 13] показывает их супрессивное или регулирующее действие на некоторые звенья иммунной системы и положительный клинический эффект у больных с аутоиммунными заболеваниями. Имеются данные [12, 13] об угнетающем действии эстрогенов на продукцию интерлейкинов, гамма-интерферона, α -цитокинов, в том числе трансформирующего фактора роста, участвующих в процессе атрезии фолликулов.

При аутоиммунном оофорите, особенно на ранних стадиях заболевания, проявляющихся нормогонадотропной недостаточностью яичников, использование комбинированных эстроген-гестагенных препаратов представляется предпочтительным, учитывая их способность тормозить рост доминантного фолликула и, следовательно, уменьшать аутоантителенную стимуляцию. Восстановление овуляторного менструального цикла и наступление спонтанной беременности у части больных после отмены эстроген-гестагенного препарата, по-видимому, связано со снижением уровня антиовариальных аутоантител. Уменьшение содержания антиовариальных антител в крови на фоне ЗГТ при гипергонадотропной форме аутоиммунного оофорита может быть связано как с непосредственным влиянием эстрогенов и

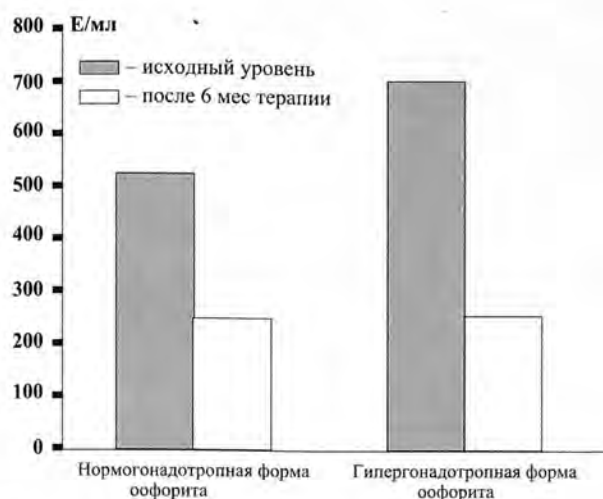


Рисунок. Содержание антиовариальных аутоантител в крови больных с нормо- и гипергонадотропной формами аутоиммунного оофорита

гестагенов на иммунный ответ, так и со снижением гонадотропной стимуляции яичников.

Выводы

1. Применение эстроген-гестагенных препаратов приводит к значительному снижению уровня антиовариальных антител в крови больных с нормо- и гипергонадотропной формами аутоиммунного оофорита.

2. Полугодовой курс эстроген-гестагенной терапии в циклическом режиме способствует развитию ремиссии нормогонадотропной формы аутоиммунного оофорита с восстановлением у трети больных овуляторного менструального цикла.

Литература

- Абашова Е. И. Наружный генитальный эндометриоз и гормональная недостаточность яичников // Автореф. дис.— канд. мед. наук.— СПб., 1999.— 22 с.
- Айламазян Э. К., Габелова К. А., Гзгзян А. М., Потин В. В. Аутоиммунный оофорит (патогенез, диагностика, перспективы лечения) // Акушерство и гинекология.— 2002.— № 2.— С. 7–9
- Иоселиани Т. Г., Хохлов П. П. Определение циркулирующих антиовариальных аутоантител в диагностике аутоиммунного оофорита // Актуальн. вопр. физиол. и патол. репрод. функции женщины: Мат. XXVI науч. сессии, посвящ. 100-летию кафедры акуш. и гин. СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова / Под ред. акад. Э. К. Айламазяна.— СПб., 1999.— С. 201–204.
- Мешкова И. П., Григорян О. Р., Зилев А. В., Щербачева Л. Н., Анциферов М. Б., Дедов И. И. Роль аутоантител к ткани яичников и надпочечников в патогенезе нарушений менструального цикла у девушек, больных сахарным диабетом I типа // Проблемы репродукции.— 2000.— № 5.
- Потин В. В., Рулев В. В., Свечникова Ф. А., Сиклицкая Т. Ю., Кбейли Х. Нормогонадотропная первично-яичниковая недостаточность // Пробл. эндокринологии.— 1990.— Т. 36.— № 4.— С. 83–87.
- Потин В. В., Смагина Е. Е., Гзгзян А. М., Рулев В. В., Иоселиани Т. Г. Патогенез и диагностика аутоиммунного оофорита // Ж. Акушерства и женских болезней.— 2000.— Т. XLIX.— С. 59–66.
- Палеев Н. П., Шабалин В. Н., Черейская Н. К., Юрина Т. М. и др. Специфические аспекты терапии бронхиальной астмы в перименопаузальном периоде // Клин. Мед.— 1999.— Т. 77.— № 5.— С. 17–20.
- Сиклицкая Т. Ю. Патогенез, клиника и диагностика гипогонадотропной аменореи. Автореферат дис. канд. мед. наук.— СПб., 1992.— 25 с.
- Best C. L., McKinney D., Hill J. A. Immunohistochemical localization of interferon gamma and activated T-lymphocytes in normal human ovary // 51th annual meeting of the American Society for reproductive medicine.— 1995.— P. 83.
- Chernyshov V. P., Radysh T. V., Gura I. V., Tatarchuk T. P., Khominskaya Z. B. immune disorders in women with premature ovarian failure in initial period // Am. J. Reprod. Immunol.— 2001.— Vol. 46.— N 3.— P. 220–225.
- Jansson L., Holmdah R. Estrogen-mediated immunosuppression in autoimmune disease // Inflamm. Res.— 1998.— Vol. 47.— 7.— P. 290–301.
- Kamada M., Irahara M., Maegawa M., Ohmoto Y. et al. Transient increase in the levels of T-helper 1 cytokines in postmenopausal women and the effect of hormone replacement therapy // Gynecol. Obstet. Invest.— 2001.— Vol. 52.— N 2.— P. 82–88.
- Kanzak H., Haiyama H., Narukawa S., Kariya M., Fujita J., Mori T. Hormonal regulation in production of macrophage colony-stimulating factor and transforming growth factor-beta by human endometrial stromal cells in culture // Horm. Res.— 1995.— Vol. 44, Suppl.2.— P. 30–35.
- Karpuzoglu-Sahin E., Hissong B. D., Ansar Ahmed S. Interferon-gamma levels are upregulated by 17-beta-estradiol and diethylstilbestrol // J. Reprod. Immunol.— 2001.— Vol. 52.— P. 113–127.
- Luborsky J. L., Visintin I., Boyers S., Asari T., Caldwell B., DeCherney A. Ovarian antibodies detected by immobilized antigen immunoassay in patients with premature ovarian failure // J. Clin. Endocrinol. Metab.— 1990.— Vol. 70.— P. 69–75.
- Maclaren N., Chen Q. Y., Kukreja A., Marker J., Zhang C. H., Sun Z. S. Autoimmune hypogonadism as part of an autoimmune polyglandular syndrome // J. Soc. Gynecol. Investig.— 2001.— Vol. 8 (Suppl. 1).— P. 52–54.
- McMurray R. W., Suwannaraj S., Ndebele K., Jenkins J. K. Differential effects of sex steroids on T and B cells: modulation of cell cycle phase distribution, apoptosis and bcl-2 protein levels // Pathobiology.— 2001.— Vol. 69.— N 1.— P. 44–58.
- Moncayo R., Moncayo H. E. Autoimmune endocrinopathies 4. The association of antibodies directed against ovarian antigens in human disease: a clinical review // J. Int. Med.— 1993.— Vol. 234.— P. 371–378.
- Prabhala R. H., Wira C. R. Influence of estrous cycle and estradiol on mitogenic responses of splenic T- and B-lymphocytes // Adv. Exp. Med. Biol.— 1995.— Vol. 371 A.— P. 379–381.
- Van Kasteren Y. M., Von Blomberg M., Hoek A. et al. Incipient ovarian failure show the same immunological profile // Am. J. Reprod. Immunol.— 2000.— Vol. 43.— N 6.— P. 359–366.

APPLICATION ESTROGENS AND GESTOGENS
AT AUTOIMMUNE OVARITIS

Gabelova K. A.,
Ggzian A. M.,
Bogdanova M. N.,
Potin V. V., Khokhlov P. P.

■ **The summary:** One studied hormonal indices (FSG, LG, prolactin, estradiol, progesterone) and anti-ovary auto anti-body contents in blood of 39% patients of reproductive age with autoimmune ovaritis. It was revealed in 18 patients the hypergonadotrope ovary insufficiency, which manifested itself as amenorrhea, in 21 patients the normogonsdotrope

ovary insufficiency, which manifested itself as opsooligoamenorrhea or amenorrhea. Number of anti-ovary auto anti-bodies in blood was significantly more in studied patients than in healthy women. The statistically reliable decrease of anti-ovary auto anti-bodies happened in most patients in 6 months of estrogen and gestagen therapy. Restoration of ovary menstrual cycle happened in part of patients with normogonadotrope form of autoimmune ovaritis after such a therapy repeal. Authors associate therapeutic effect with decreasing gonadotrope ovary stimulation and with influence of estrogens and gestagens upon the immune system.

■ **Key words:** autoimmune ovaritis, estrogen-gestagen preparations, treatment



Айламазян Э. К.

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

ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ВЕДЕНИИ Rh-ИЗОИММУНИЗИРОВАННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

■ В лекции отражены причины и патофизиологические основы ее развития; представлен современный алгоритм ведения беременности при Rh-изоиммунизации, определены критерии оценки степени тяжести гемолитической болезни; сформулированы показания к внутриматочному переливанию отмытых эритроцитов донора — основному методу лечения тяжелых форм гемолитической болезни плода.

■ **Ключевые слова:** гемолитическая болезнь, плод, Rh-иммунизированная беременность

Гемолитическая болезнь плода является патологическим состоянием, при котором происходит гемолиз эритроцитов плода под влиянием изоантител матери, проникающих через плацентарный барьер.

Развивающаяся в результате этой реакции анемия может приводить к сердечной недостаточности плода, появлению универсального отека и внутриутробной гибели плода. Приблизительно в 97% случаев гемолитическая болезнь связана с изоиммунизацией матери по Rh(D)-антигену ([Rh(+)]), присутствующему в эритроцитах плода. В остальных случаях она обусловлена иммунизацией против других групп антигенов плода.

В зависимости от этнической принадлежности, частота резус-отрицательной принадлежности крови в популяции варьирует от менее 1% у китайцев, до 30% и более у басков. У европейцев частота в среднем составляет 15%. Изоиммунизация может явиться следствием двух основных причин.

Первая, к счастью, все реже и реже встречающаяся, — ятрогенная. Она связана с введением в организм женщины резус-положительной крови при проведении ей в прошлом переливаний или при аутогемотерапии.

Вторая является основной — это плодово-материнский трансплацентарный перенос эритроцитов плода в кровотоки матери во время беременности и родов.

Rh-изоиммунизация — это иммунный ответ организма матери на попадание в него чужеродных для него антигенов, находящихся на мембране эритроцитов плода. Размеры и формы эритроцитов плода и взрослого человека различны, поэтому путем количественного определения в циркуляции матери эритроцитов плода можно косвенно судить об объеме плодово-материнских трансплацентарных кровотоков. Их частота и объем существенно увеличиваются по мере прогрессирования беременности. Если в течение I триместра беременности они регистрируются только у 3% беременных (их объем составляет около 0,03 мл), то в III триместре они выявляются у 45% беременных женщин и расчетный объем трансплацентарных кровотоков достигает 25 мл.

К счастью, первичный иммунный ответ после попадания D-антигена в кровотоки матери проявляется через определенное время — от 6 недель до 12 месяцев. Он состоит в основном в появлении иммуноглобулинов класса M, молекулы которых имеют значительные размеры и не проникают к плоду через плацентарный барьер. Это объясняет отсутствие гемолитической болезни у плодов большинства первобеременных резус-отрицательных женщин.

Попадание D-антигена в кровотоки матери при повторной беременности вызывает быстрый вторичный иммунный ответ в

виде образования небольших по своему размеру иммуноглобулинов класса G, которые, свободно проникая через плацентарный барьер, осаждаются на мембране эритроцитов резус-положительного плода, приводя к их гемолизу.

Rh-антигены обнаруживаются на мембране эритроцита плода уже к 30 дню беременности. Циркулирующие при повторной беременности анти-D-антитела (иммуноглобулины g) проникают через плацентарный барьер, связываются с соответствующими антигенами на мембране эритроцитов, что вызывает ускоренное разрушение последних в органах ретикуло-эндотелиальной системы. Массивное разрушение эритроцитов приводит к развитию анемии у плода, появление которой вызывает повышение концентрации эритропоэтина в кровотоке у плода. Эритропоэтин, в свою очередь, стимулирует гемопоэз, в результате которого появляются очаги экстрамедулярного кроветворения, в основном в печени и селезенке плода, которые существенно увеличиваются (рис. 1).

Экстрамедулярный гемопоэз характеризуется незавершенностью развития эритроцитов и появлением в циркуляции эритробластов.

Хотя непрямой билирубин, образующийся при гемолизе эритроцитов плода, интенсивно выводится через плаценту, повышение его концентрации еще больше нарушает синтез белков в печени плода, уже измененный за счет появления экстрамедулярного гемопоэза. Следствием этого патологического процесса становится гипопроteinемия, снижение онкотического давления плазмы крови плода и портальная гипертензия. Развитие анемии у плода приводит к снижению кислородной емкости его крови. Это, в свою очередь, влечет за собой усиление анаэробного гликолиза в тканях, ацидоз, сни-

жение буферных резервов крови, повреждение эндотелия капилляров и развитие хронической гипоксии. На фоне хронической гипоксии и ацидоза возникает компенсаторное увеличение сердечного выброса и минутного объема, приводящее к гипертрофии миокарда и постепенному развитию сердечной недостаточности, и, как следствие, к повышению центрального венозного давления. Его повышение затрудняет ток лимфы по магистральным лимфатическим сосудам, вызывая нарушение оттока интерстициальной жидкости и увеличение ее онкотического давления. Весь комплекс происходящих патологических процессов вызывает накопление жидкости в тканях и серозных полостях плода, что клинически проявляется развитием у него генерализованного отека и при отсутствии соответствующего лечения, приводит к внутриутробной гибели плода (рис. 2).



Рис. 2. Механизм развития отека у плода

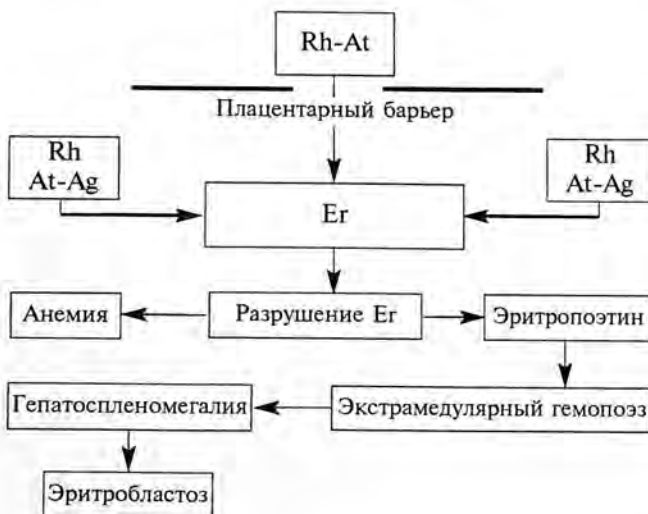


Рис. 1. Механизм развития анемии у плода

Понимание патофизиологии развития гемолитической болезни плода позволило разработать методы профилактики изоиммунизации Rh-отрицательных беременных женщин, методы диагностики и лечения гемолитической болезни плода.

Всем беременным женщинам при первом же визите к врачу следует провести типирование по группе крови и Rh-фактору, а также определение антирезусных антител (прямой и непрямой тесты Кумбса). При выявлении Rh-отрицательной принадлежности крови беременной, имеющей (Rh+) мужа, показано повторное определение антирезусных антител каждые 4 недели вплоть до родов. Следует помнить о том, что резус-положительные лица могут быть гомозиготными или гетерозиготными, тогда как резус-отрицательные — только гомозиготными. Это имеет практическое значение, поскольку потомство гомозиготного резус-положительно-

го отца и резус-отрицательной матери будет резус-положительным в 100% случаев. Если отец гетерозиготный, вероятность для плода быть резус-положительным составит только 50%.

В настоящее время общепризнана необходимость профилактического введения анти-Д-гаммаглобулина после родоразрешения Rh-отрицательных женщин (300 мкг (1500 МЕ)) в течение 48–72 ч), а также после проведения искусственного аборта и инвазивных манипуляций во время беременности. Такая тактика снижает вероятность развития иммунизации родильниц с 7,5% до 0,2%.

Возможность развития изоиммунизации во время беременности послужила основанием к изучению эффективности антенатального применения анти-Д-иммуноглобулина. Исследования показали, что его профилактическое введение при сроке 28 и 34 недели беременности в дозе 150 мкг в сочетании с послеродовой профилактикой снижает вероятность иммунизации до 0,06%.

Тем не менее проблема диагностики и лечения гемолитической болезни будет оставаться актуальной и для следующего поколения врачей. Это само по себе вытекает из того печального факта, что в настоящее время необходимая и достаточная профилактика Rh-изоиммунизации проводится лишь небольшой части женщин.

А между тем в настоящее время для диагностики собственно гемолитической болезни плода, наряду с рутинными методами, могут быть привлечены последние достижения молекулярной генетики, ультразвуковой диагностики, а также весь арсенал инвазивных диагностических внутриматочных вмешательств.

Анамнез Rh-изоиммунизированной беременной женщины имеет большое значение в оценке риска развития тяжелых форм гемолитической болезни.

Титр антител в крови беременной женщины и его динамика могут быть использованы для оценки степени тяжести гемолитической болезни.

При этом границей, после которой возможно развитие клинически значимых форм гемолитической болезни плода, является титр 1:8. Проведенные нами исследования показывают, что при последующих беременностях величина титра Rh-антител в крови матери не имеет корреляции со степенью тяжести гемолитической болезни плода и, кроме того, отек у плода может развиваться при минимальной величине титра антител — 1:2.

Опыт применения ультразвукового сканирования в целях диагностики и определения степени тяжести гемолитической болезни плода показывает: этот метод имеет высокую

чувствительность и специфичность при развитии у плода только тяжелой — отечной формы заболевания, о чем свидетельствует определение свободной жидкости в его серозных полостях. При других формах гемолитической болезни плода чувствительность и специфичность однократного ультразвукового исследования низки и не отвечают клиническим требованиям. Однако ценность ультразвукового исследования может быть увеличена при динамическом наблюдении за состоянием плода одним и тем же исследователем. При этом, по нашим данным, необходимо уделять внимание размерам печени, селезенки, толщине плаценты и экзогенности кишечника, что имеет особое значение для выявления самых начальных стадий развития отека у плода и его разрешения на фоне внутриматочного лечения. Кроме того, косвенным показателем наличия анемии у плода, не имеющего отека, может служить увеличение скорости кровотока в средней мозговой артерии и аорте, определенной при доплерометрии с использованием ЦДК (цветное доплеровское картирование). Изменение скорости кровообращения связано с формированием гипердинамического типа циркуляции у плода, формирующейся на фоне развивающейся анемии, обусловленной в том числе возрастанием сердечного выброса на фоне увеличения венозного возврата, являющегося следствием снижения вязкости крови. Этот критерий, оцененный в динамике, может быть использован как дополнительный маркер для определения оптимальных сроков начала инфузий и их повторов при анемической форме гемолитической болезни.

Дальнейшая тактика ведения беременности при Rh-изоиммунизации беременной женщины коренным образом зависит от Rh-принадлежности плода.

Результаты проведенных нами исследований показали возможность определения Rh-генотипа плода при помощи молекулярно-генетических методов с использованием *любых* клеток плодового происхождения. Это дает уникальную возможность определять тактику ведения Rh-иммунизированных женщин уже в начале беременности. Результаты полимеразной цепной реакции показали 100%-ную чувствительность и специфичность при определении Rh-генотипа плода.

Амниоцентез является наиболее безопасным инвазивным вмешательством для плода. По нашему мнению, амниоцентез в период с 14-й по 18-ю неделю беременности является наилучшим сроком Rh-типирования плодов у Rh-иммунизированных беременных женщин.

Оценка Rh-генотипа плодов на основании проведения ПЦР ДНК, выделенной из амниоцитов, позволило у 13% плодов от Rh-положи-

тельных отцов определить Rh-отрицательный генотип плодов. В результате это дало возможность вывести значительную часть беременных из группы риска по развитию гемолитической болезни их плодов.

Очевидно, в ближайшем будущем совершенствование методов выделения клеток крови плода в периферической крови матери (а клетки крови плода всегда присутствуют в кровотоке матери за счет плодово-маточных трансфузий) постепенно вытеснит из клинической практики инвазивные вмешательства во время беременности для определения Rh-генотипа плода.

Что касается оценки *степени тяжести* гемолитической болезни плода, то она базируется именно на инвазивных вмешательствах.

Начиная с 1961 года анализ оптической плотности околоплодной жидкости, полученной при *амниоцентезе*, был основным методом диагностики степени тяжести гемолитической болезни. Однако этот метод имеет очевидные недостатки. Речь идет, прежде всего, о весьма высокой частоте ложноположительных и ложноотрицательных результатов, особенно во II триместре беременности, и о необходимости повторных, 2-4-кратных операций амниоцентеза.

Все это послужило толчком для поиска методов получения крови плода и ее прямого исследования.

Разработка в 1983 году метода получения крови плода при помощи *кордоцентеза* — пункции сосудов пуповины под ультразвуковым контролем — открыла новую страницу в диагностике и лечении гемолитической болезни плода.

В Институте акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН подобные операции проводятся уже более 13 лет. По различным показаниям выполнено около 1250 кордоцентезов. Этот метод может быть использован уже в конце первой половины беременности, что имеет принципиальное значение при необходимости диагностики раннего развития тяжелых форм гемолитической болезни плода (рис. 3).

Анализ гематологических показателей у плодов при неосложненном течении беременности позволил определить границы нормального распределения величин всех показателей крови в зависимости от срока беременности. Все основные показатели, позволяющие оценить степень анемии у плода, такие, как величина гемоглобина и гематокрита, а также содержание эритроцитов, повышаются по мере прогрессирования беременности. При этом в начале второй половины физиологически протекающей беременности уровень гемоглобина составляет 120 г/л и возрастает к 37-й неделе до 140 г/л.

Аналогично в этот период беременности

средний уровень гематокрита крови повышается с 36 до 43%.

В Институте разработана классификация степеней тяжести гемолитической болезни плода в зависимости от величин гематокрита и гемоглобина его крови, полученной при кордоцентезе (таблица). Ее применение позволяет четко определить тактику дальнейшего ведения иммунизированной беременности, обосновать необходимость внутриматочного лечения и оптимального времени досрочного родоразрешения.

Оценка содержания общего белка и альбумина в плазме крови плодов показала, что по мере увеличения срока беременности эти показатели при неосложненной беременности также увеличиваются. Например, концентрация альбумина с 20 по 37 неделю увеличивается почти в полтора раза, достигая к концу беременности величины 35 г/л. При развитии у плодов тяжелой анемии, особенно при формировании отека, содержание альбумина в крови плода достоверно снижается. Этот факт позволил нам разработать новый патогенетический метод лечения тяжелых форм гемолитической болезни плода с использованием препарата альбумина.

Отечная форма гемолитической болезни может развиваться уже в течение второго триместра беременности, и в этом случае практически 100% таких плодов погибают антенатально до 30 недели беременности. Тем не менее даже при отечной форме плода показатели красной крови могут быть успешно скорректированы. Однако в наших наблюдениях при проведении переливания *только* отмытых эритроцитов донора, несмотря на полную нормализацию показателей крови у плода, отек разрешился после первого переливания лишь у 33% плодов.



Рис. 3. Инвазивные методы

Таблица

Гематологические показатели плода при гемолитической болезни различной степени тяжести

Показатель	Анемия I	Анемия II	Анемия III	Анемия, отек
Величина Hb	>110	92,9±11,5	62,3±18,3	41,4±20,7
Величина Ht	>35	30,5±2,8	24,4±2,6	14,2±5,3

45% плодов, несмотря на проведение повторных переливаний, погибли антенатально на фоне сохраняющегося отека.

Учитывая важнейшую роль в патогенезе развития отека гипоальбуминемии у плода, мы разработали метод сочетанного переливания плоду отмытых эритроцитов донора и 20% раствора альбумина (в соотношении 5:1). Такая терапия, как показало проведенное нами проспективное исследование, привела к исчезновению выраженного отека у всех плодов. При этом происходила нормализация как показателей красной крови, так и содержания сывороточного альбумина. Используя данный метод, мы не потеряли антенатально ни одного плода.

Должен сказать, что до настоящего времени этиопатогенетических методов лечения гемолитической болезни плода в начальной стадии развития не существует. На сегодняшний день нет убедительных данных о положительном влиянии на течение заболевания у плода каких-либо медикаментозных средств или процедур. Ряд сообщений о возможном лечебном эффекте на плод введения антигистаминных препаратов, глюкокортикостероидов, не говоря уже о глюкозе в сочетании с аскорбиновой кислотой, не были подтверждены рандомизированными исследованиями.

В любом случае эти методы абсолютно неэффективны при развитии у плода выраженной гемолитической анемии.

Сегодня можно утверждать, что основным методом лечения тяжелых форм гемолитической болезни плода стало проведение ему внутриматочных переливаний отмытых эритроцитов донора.

В 1990 г. в НИИАГ им. Д. О. Отта РАМН пришли к мысли о полной обоснованности и целесообразности сочетанного внутрисосудистого переливания плоду отмытых эритроцитов донора и альбумина под ультразвуковым контролем.

Что касается эффективности лечения тяжелых форм гемолитической анемии у плода предложенным нами методом, то ее наглядно показывает динамика изменений основных показателей крови плода.

Например, при отсутствии отека у плода после переливания наблюдается полная норма-

лизация показателей его крови, в частности, гематокрит повышается в среднем в 1,9 раза.

Даже при тяжелой гемолитической анемии на фоне развившегося отека у плода этот метод позволяет осуществить полную коррекцию анемии при увеличении значений гематокрита в три раза.

Исключительно важно для успешного внутриматочного лечения тяжелых форм гемолитической болезни плода своевременное обращение беременных женщин с высоким риском развития этого заболевания в специализированный перинатальный центр. Мы располагаем данными, которые свидетельствуют: при обращении женщин в центр до 18 недель беременности все внутриматочные переливания были предприняты до развития у плода отека. При позднем обращении — после 24 недель беременности у 81% женщин лечение начиналось уже на фоне имеющегося отека плода. В этом смысле особая роль в обеспечении хороших результатов терапии гемолитической болезни принадлежит женской консультации.

При лечении рано развившейся тяжелой формы гемолитической болезни требуются неоднократные внутрисосудистые переливания плоду. Мы имеем собственный опыт 5-кратных переливаний одному плоду и 10-кратных у одной беременной при двухплодной беременности. Наш опыт трансфузий отмытых эритроцитов донора и одновременно 20% раствора альбумина свидетельствует о том, что своевременное их выполнение позволяет существенно пролонгировать течение беременности на фоне удовлетворительных показателей крови плода и производить родоразрешение близко к сроку родов. При ведении подобных пациентов мы стремимся к родоразрешению при сроке беременности 36–37 недель.

Говоря о любых внутриматочных вмешательствах во время беременности, нельзя не затронуть вопрос о возможных осложнениях. Наши данные показывают, что риск осложнений, непосредственно связанных с диагностическими вмешательствами при проведении только кордоцентеза, незначительно превышает 1%. Общие потери плодов за время беременности и раннего неонатального периода не превышают при этом популяционного уровня.

При проведении длительных внутриматочных вмешательств — а именно такими являются трансфузии — риск, естественно, повышается. Это связано с тремя основными причинами.

1. Вмешательства проводятся на фоне исходно патологического состояния плода.

2. На сердечно-сосудистую систему плода оказывается существенная нагрузка введением объемов крови, сопоставимых, а иногда и превышающих общий фетоплацентарный объем циркулирующей крови.

3. Двигательная активность плода существенно затрудняет выполнение длительных внутриматочных манипуляций.

Контроль за состоянием плода во время вмешательства, во избежание перегрузки его сердечно-сосудистой системы и развития тяжелой брадикардии, проводится путем постоянного кардиомониторного наблюдения за сердечным ритмом. При появлении признаков нарушения функционального состояния плода следует уменьшать скорость трансфузии вплоть до ее полного прекращения. Это особенно важно при отечной форме гемолитической болезни, поскольку развитие отека обусловлено сердечно-сосудистой недостаточностью, формирующейся на фоне нарушения плодово-плацентарной циркуляции.

Двигательная активность плода значительно усложняет условия выполнения переливаний и может явиться причиной тяжелых повреждений сосудов пуповины и органов плода.

Для обездвиживания плода внутрисосудисто вводится миорелаксант пипекуроний (коммерческое название — ардуан). Ардуан не оказывает влияния на частоту сердечных сокращений плода и в дозе 0,1 мг на 1 кг расчетной массы плода вызывает полное его обездвиживание в течение 40–50 минут. Этого обычно достаточно для выполнения внутрисосудистых переливаний в полном объеме. Обездвиживание плода позволяет сократить длительность внутриматочных вмешательств, значительно снизить частоту случаев выхода конца пункционной иглы из просвета сосуда пуповины, и, следовательно, избежать трансфузии крови донора в амниотическую полость и необходимости выполнения повторных кордоцентезов в целях продолжения переливания. Мы полагаем, что эти работы можно считать началом нового раздела медицины — перинатальной анестезиологии.

К настоящему времени в нашем Институте проведена 141 трансфузия отмытых эритроцитов донора 87 плодам, страдавшим тяжелой формой гемолитической болезни, 67% из которых исходно имели отечную форму заболевания. Лечение было эффективным в 81,2% случаев. В случае начала лечения плодов до развития у них отека эффективность терапии составила 94,5%. После внедрения метода сочетанного переливания отмытых эритроцитов донора и альбумина в течение последних 5 лет лечение во всех случаях было эффективным при полном отсутствии перинатальных потерь.

На современном этапе проблема диагностики и терапии гемолитической болезни решена в принципиальном плане. Решение проблемы оказалось высокотехнологичным, т. е. хорошо воспроизводимым на клиническом уровне. Внедрение этой современной перинатальной технологии задача сугубо организационная со всеми вытекающими отсюда последствиями: обеспечение должной профессиональной подготовки врачей и медицинского персонала всех звеньев службы охраны материнства и детства, необходимое материально-техническое оснащение.

Литература

1. *Ариас Ф.* Беременность и роды высокого риска // Пер. с англ.— М.: Медицина, 1989.— 656 с.
2. Кулаков В. Н., Серов В. Н., Абубакирова А. М., Федорова Т. А. Интенсивная терапия в акушерстве и гинекологии: эфферентные методы // М.: МИА, 1998.— 206 с.
3. Михайлов А. В. Клинико-патологические аспекты внутриматочных вмешательств в целях диагностики и лечения врожденных и наследственных заболеваний плода // Автореф. диссертации на соискание степени доктора медицинских наук.— СПб.: Б.и., 1999.— 37 с.
4. *Михайлов А. В., Айламазян Э. К.* Современные медицинские технологии при ведении Rh-изоиммунизированной беременности // Современные технологии в профилактике перинатальной и материнской смертности: Тез. Всероссийского пленума Ассоциации акушеров и гинекологов.— М.: МедПресс, 2000.— С. 152–153
5. *Moise K. J. Jr.* Management of rhesus alloimmunization in pregnancy // *Obstet. Gynecol.*— 2002.— Vol. 100.— N 3.— P. 600–611
6. *Ogueh O., Wright E. M., Jones J. et al.* Fetal bone metabolism in and rhesus isoimmunised pregnancies // *BJOG.*— 2001.— Vol.108, N 9.—P. 986–992.

INTENSIVE TREATMENT IN OBSERVING PREGNANT WOMEN WITH RH-ISOIMMUNIZATION

Ailamazyan E. K.

■ **The summary:** Diagnosis and treatment of hemolytic disease of fetus is one of the urgent problems of contemporary obstetrics. This article reveals the cause and pathophysiological basis of its development. It shows steps in observing pregnant women with Rh-immunization, determines criteria of severity of hemolytic disease. One can find indications for intra-uterine transfusion of donor's erythrocytes.

■ **Key words:** hemolytic disease, fetus, pregnancy with Rh-immunization

Антонов А. Г.

Научный центр акушерства,
гинекологии и перинатологии РАМН,
Москва

СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ИНТЕНСИВНО-РЕАНИМАЦИОННОЙ ПОМОЩИ НОВОРОЖДЕННЫМ

■ Современные принципы интенсивной помощи новорожденным включают максимальное приближение высококвалифицированной реанимационно-интенсивной терапии к первым минутам жизни за счет рациональной организации службы, профилактику критических состояний на основе мониторинговой информации о течении процессов адаптации и дизадаптации к постнатальной жизни, разработку стандартных протоколов диагностики и терапии критических состояний у новорожденных на основе современных технологий и гуманизацию интенсивной помощи.

■ **Ключевые слова:** новорожденные, реанимация и интенсивная терапия, стандарты лечения, ятрогения, полипрагмазия, мониторинг жизненно важных функций, критическое состояние

Интенсивно-реанимационная помощь новорожденным представляет собой комплекс организационно-лечебных мероприятий, включающих первичную реанимацию, интенсивную терапию, мониторинг жизненно важных функций в группах высокого риска по срыву адаптации к внеутробной жизни и развитию неонатальной патологии. От того как она организована, во многом зависят не только показатели перинатальной, ранней неонатальной и неонатальной смертности, но и состояние здоровья пациентов, выживших в экстремальных условиях патологии перинатального периода.

Двадцатилетний опыт работы службы интенсивно-реанимационной помощи новорожденным в Научном центре акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН явился основой для разработки основополагающих принципов современной неонатальной интенсивной терапии, которые могут быть сформулированы следующим образом:

— максимальное приближение высококвалифицированной реанимационно-интенсивной помощи к первым минутам и часам жизни;

— профилактика критических состояний на основе мониторинговой информации о течении процессов адаптации и дизадаптации к постнатальной жизни;

— разработка и внедрение стандартных протоколов диагностики и терапии критических состояний у новорожденных на основе современных технологий;

— рост уровня технизации с одной стороны и стремление к гуманизации интенсивной помощи.

Итак, первый из перечисленных принципов является сугубо организационным. Как известно, современная организация перинатальной помощи, куда входит и неонатальная помощь, предусматривает три уровня.

Первый уровень — оказание первичной и реанимационной помощи в родильном зале, выявление состояний риска, ранняя диагностика и, при необходимости, направление пациентов в учреждения более высокого уровня.

Второй уровень — обеспечение всей необходимой медицинской помощью как при нормальных, так и осложненных родах. Решаются задачи, обеспечивающие короткий курс искусственной вентиляции легких, клиническую стабилизацию состояния тяжелобольных и глубококонедоношенных детей и направление их в стационары третьего уровня.

Третий уровень — оказание медицинской помощи любой степени сложности независимо от характера патологии и массы тела детей при рождении. Такие учреждения должны быть укомплектованы кадрами высокой квалификации, обеспечены современными лабораториями и аппаратурой, а также иметь в оперативном подчинении специальный транспорт для перевозки новорожденных с выездной реанимационной бригадой.

Оптимальной организационной формой третьего уровня является региональный перинатальный центр.

Именно в таких учреждениях наиболее тесно переплетаются интересы акушеров и неонатологов, поскольку здесь концентрируются беременные высокого риска, а интенсивная терапия

начинается на уровне плода и продолжается непосредственно после рождения в отделении интенсивной терапии.

При этом транспортировка потенциального пациента осуществляется *in utero*. Это позволяет наиболее успешно реализовать основной организационный принцип, суть которого в том, что эффективность реанимационно-интенсивной помощи новорожденным возрастает, если она высококвалифицирована, оказывается без опоздания и не требует транспортировки пациента.

Известно, что риск смерти пациентов массой тела менее 1500 г при рождении в обычном родильном доме (первый уровень) составляет около 50%, при переводе в учреждения более высокого уровня снижается до 33%. Однако при рождении такого ребенка в перинатальном центре этот риск снижается до 21%.

Указанные обстоятельства с учетом исключительно высокой стоимости подобного рода медицинской помощи диктуют особенности ее организации, а именно создание отделений реанимации, интенсивной терапии новорожденных и выхаживания маловесных в условиях перинатального центра. Только такая организационная форма позволит добиться не отдельных медицинских успехов, а решения проблемы выхаживания маловесных, особенно детей с очень низкой (менее 1500 г) и экстремально низкой (менее 1000 г) массой тела при рождении.

В современно оснащенном отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных в полной мере можно осуществить мониторинг в группах риска развития критических состояний.

Мониторинг за жизненно важными функциями включает:

- частоту сердечных сокращений и частоту дыханий;
- артериальное давление (систолическое, диастолическое и среднее);
- напряжение кислорода и углекислого газа в крови, насыщение гемоглобина кислородом;
- биохимические исследования в крови: кислотнo-основное состояние, электролиты, билирубин, глюкоза, общий белок, мочеви́на, креатинин;
- показатели красной крови: число эритроцитов, гемоглобин, гематокрит;
- ультразвуковой скрининг: мозг, сердце, печень, надпочечники, почки, вилочковая железа.

Мониторинг жизненно важных функций и состояния внутренних органов позволяет не только оценивать общее состояние и его динамику у больного, но проводить интенсивную терапию по принципу «шаг за шагом».

Одновременно мониторинговое наблюдение является составной частью большинства протоколов ведения больных новорожденных детей, находящихся в критическом состоянии, при котором одна или несколько жизненно важных функций утрачены или столь сильно нарушены, что требуют либо их искусственного восполнения, либо существенной терапевтической поддержки.

Согласно приказу № 303 МЗ РФ от 03.08.99 «Протокол ведения больного — нормативный документ системы стандартизации в здравоохранении, определяющий требования к выполнению медицинской помощи больному при определенном заболевании, с определенным синдромом или при определенной клинической ситуации».

В области неонатальной реанимации на Всероссийском уровне обязателен к исполнению на сегодня лишь один протокол — Приказ МЗ РФ № 372 от 28.12.95 «О первичной и реанимационной помощи новорожденному в родильном зале».

Этот документ базируется на строгом соблюдении последовательности следующих действий:

- прогнозирование необходимости реанимационных мероприятий и подготовке к их выполнению;
- оценка состояния ребенка сразу после рождения;
- восстановление свободной проходимости дыхательных путей;
- восстановление адекватного дыхания;
- восстановление адекватной сердечной деятельности;
- введение медикаментов.

Четкое выполнение указанного алгоритма способствует повышению эффективности реанимационной помощи и одновременно является элементом нейрореанимации, ибо задача оживления не только в спасении жизни, но и в сохранении способности к нормальной социальной адаптации.

Одной из задач службы интенсивной помощи новорожденным в перинатальных центрах является разработка и внедрение в регионе протоколов ведения больных в критическом состоянии.

В НЦ АГиП РАМН разработан и внедрен в практику ряд таких протоколов.

Так, «Протокол профилактики и интенсивной терапии внутрижелудочковых кровоизлияний у недоношенных детей» позволил за 14 лет снизить в 10 раз летальность от указанной патологии [1] и в 3 раза уменьшить число кровоизлияний III степени, как известно, представляющих риск инвалидизации в последующем.

Разработка и внедрение стандартов диагностики и лечения внутриутробной пневмонии

привели к снижению летальности от этой тяжелой патологии в 3,1 раза [2].

При разработке протоколов ведения больных особое внимание необходимо уделить гуманизации интенсивной помощи новорожденным.

К элементам гуманизации можно отнести:

- уменьшение инвазивности способов диагностики и лечения;
- разработку микрометодов исследования, обеспечивающих уменьшение кровопотерь;
- борьбу с полипрагмазией и ятрогенией;
- внедрение методов доказательной медицины.

Первые два положения не требуют особых комментариев.

Что касается борьбы с полипрагмазией, то здесь важно соблюдать ряд позиций.

Во-первых, тщательно контролировать реальную эффективность применяемых препаратов, что нередко приводит к сужению показаний для их назначения. В качестве примера можно привести такую характерную для интенсивной терапии новорожденных ситуацию, как олигурия у ребенка первых суток жизни. При этом нередко назначают мочегонные препараты, обычно лазикс. Патофизиологических обоснований этому приводится более чем достаточно — улучшение диуреза, профилактика и даже лечение развивающегося после тяжелой асфиксии отека мозга (зачастую мифического), ликвидация отека интерстиция легких и улучшение дыхательной функции и т. п.

Однако доплерографическое изучение почечного кровотока и состояния центральной гемодинамики, проведенное в нашей клинике, показало, что в большинстве случаев причиной олигурии являются гиповолемия и нарушение внутрипочечной гемодинамики в виде резкого повышения внутрипочечного сосудистого сопротивления. При этом олигурия оказывается важным компенсаторным механизмом и ее устранение мочегонным препаратом усиливает гиповолемию и гипоперфузию почек с развитием дальнейшей дисфункции. Со времени получения этих данных лазикс в первые дни жизни ребенка в нашей клинике используется редко, лишь по строгим показаниям. При этом постасфиктический отек мозга не стал чаще возникать и тяжелее протекать. Не затруднилось и проведение респираторной терапии, а почечная недостаточность стала отмечаться существенно реже.

Во-вторых, необходим учет всего спектра воздействия на организм новорожденного, особенно недоношенного ребенка.

Например, в некоторых клиниках недоношенным детям в критическом состоянии широко назначают препараты для улучшения микроциркуляции (трентал, малые дозы допа-

мина). При этом преследуется цель улучшить функционирование разных систем организма, ликвидировать или уменьшить полиорганную недостаточность, проводить профилактику ишемических поражений центральной нервной системы. Однако наличие у недоношенных в головном мозге герминативного матрикса, структуры с обильным кровоснабжением, откуда исходят внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК), свидетельствует об опасности таких назначений.

Малые дозы допамина (1–2 мкг/г/мин), которые, как считают, способствуют улучшению почечного кровотока, по нашим данным, у маловесных новорожденных обладают и кардиотоническим действием, повышая сердечный выброс в среднем на 30%. В условиях нарушенной ауторегуляции мозгового кровотока и при его повышении угроза развития ВЖК чрезвычайно велика. На фоне трентала или курантила и при бесконтрольном применении допамина ВЖК у недоношенных детей развиваются и прогрессируют существенно чаще.

В третьих, важно предупреждать кумуляцию и отрицательное влияние на ребенка препаратов, обладающих определенной токсичностью, особенно при полиорганной недостаточности.

В нашей клинике было показано, что по сравнению с двукратным введением препарата применение аминогликозидов с однократным введением суточной дозы столь же эффективно, но менее нефротоксично.

Так, при однократном применении нетромицина у пациентов с врожденной пневмонией в конце курса лечения клиренс креатинина был почти в 2 раза выше, чем у тех больных, которые получали нетромицин двукратно.

В четвертых, использование современных диагностических технологий особенно важно в выборе терапевтической тактики и предупреждения неоправданной полипрагмазии.

Так, доплерографический мониторинг гемодинамического статуса новорожденного позволяет оценить в реальном масштабе времени состояние центральной гемодинамики, мозгового и почечного кровотока, контролировать эффективность проводимых мероприятий, определить ближайший прогноз сосудистых повреждений. Одним из примеров комплексной оценки кровообращения пациента может служить доплерографическая диагностика гемодинамически значимого функционирующего артериального протока.

В нашей клинике было показано, что физиологическим ответом перфузии мозга и почек на функционирование открытого артериального протока является повышение индекса сосудистой резистентности со снижением средней скорости кровотока в почечной артерии и магистральных сосудах мозга в пределах нижних

значений нормы с увеличением сердечного выброса левого желудочка сердца. Реакция на закрытие протока со стороны внутримозговой и внутрисердечной гемодинамики может носить двоякий характер. Адекватная реакция заключается в нормализации индекса сосудистой резистентности, снижении сердечного выброса и увеличении скорости мозгового кровотока не более чем в 1,5 раза. При критическом состоянии у недоношенных детей чаще отмечается неадекватная реакция, которая заключается в падении индекса сосудистой резистентности, увеличении средней скорости мозгового кровотока в 2 раза и более. В этом случае мозговой кровоток теряет свою автономность и пассивно следует за изменениями центральной гемодинамики, что является фактором высокого риска развития ВЖК. Такая ситуация существенно усугубляется при неоснованном и бесконтрольном введении инфузионных сред, преимущественно коллоидов (риск гиперволемии), применении кардиотоников (риск артериальной гипертензии) и дезагрегантов.

Высокий кровоток в магистральных сосудах мозга асфиктического генеза развивается за счет артериовенозного шунтирования на уровне крупных сосудов с феноменом обкрадывания на уровне микроциркуляторного русла. Возникает ишемия мозга с последующим его отеком. Основополагающим в лечении этого состояния является обеспечение адекватной ИВЛ, поддержание стабильного уровня системной гемодинамики, гомео- и гемостаза.

По нашему опыту в этом периоде целесообразно сократить объем инфузионной терапии и назначить парацетам с целью стимуляции окислительно-восстановительных процессов, утилизации глюкозы, стабилизации нейрональных мембран. В практике лечения постгипоксического отека мозга мы, как и зарубежные исследователи, отказались от применения других вазоактивных препаратов (кавинтон, инстенон, сермион, трентал, актовегин) и проводим коррекцию экстрацеребральных расстройств.

Уменьшению числа используемых лекарственных средств способствует и применение немедикаментозных методов лечения. Так, облучение гелий-неоновым лазером проекции пневмонического очага и рефлекторных зон Захарьина-Геда, а также включение в лечение внутривенных инфузий медицинского озона позволяют снизить количество используемых антибиотиков и длительность курса антимикробной терапии.

Основным путем преодоления полипрагматии является изучение эффективности лекарственных препаратов при определенных заболеваниях с позиций доказательной медицины.

Хотя принцип доказательной медицины еще не нашел должного применения в практической медицине, тем не менее ее возможности можно использовать уже сегодня.

Прежде всего, это учет уже имеющихся доказательных данных (например, максимально раннее введение сурфактанта повышает выживаемость недоношенных).

Далее, планирование научных разработок с учетом требований доказательности (рандомизация, критерии включения и исключения, качественная статистическая обработка).

Наконец, использование классификации уровней доказательной медицины. В упрощенном виде эти уровни могут быть выражены следующим образом:

- систематический обзор на основе рандомизированных контролируемых исследований;
- рандомизированное контролируемое исследование;
- контролируемое исследование;
- описательное исследование;
- мнение эксперта.

Использование уровней доказательности позволит избежать так называемого «исследовательского нигилизма», когда во внимание принимается лишь первый уровень доказательности. Использование изложенных принципов рандомизационно-интенсивной помощи новорожденным, современные диагностические и лечебные технологии, а также накапливающийся опыт практической деятельности позволяют значительно снизить уровень неонатальных потерь, о чем свидетельствуют показатели ранней неонатальной смертности в НЦ АГиП РАМН (см. табл.).

Таблица

Показатели ранней неонатальной смертности в НЦ АГиП РАМН

Ранняя неонатальная смертность, %	Годы			
	1984	1992	1996	2002
Общая	14,2	7,8	4,0	2,4
Среди доношенных	3,3	3,2	0,96	0
Среди недоношенных	182,4	63,7	48,9	22,1

Литература

1. Барашнев Ю. И., Антонов А. Г., Байбарина Е. Н. Стандарт профилактики и интенсивной терапии внутрижелудочковых кровоизлияний у недоношенных детей // В кн. Барашнева Ю. И. Перинатальная неврология.— М.: Триада X, 2001.— С. 319—336.
2. Антонов А. Г., Байбарина Е. Н., Бубнова Н. И. и др. Внутриутробная пневмония (критерии диагностики и стандарт лечения) // Методические рекомендации.— М., 1997.— 20 с.

CONTEMPORARY PRINCIPLES OF INTENSIVE-
REANIMATION ASSISTANCE TO NEW-BORN INFANTS

Antonov A. G.

■ **The summary:** Contemporary principles of the intensive assistance to new born infants include the maximum approximation of intensive therapy to the first minutes of infant life due to rational service organization, prophylaxis

of critical states on the base of monitoring information upon processes of adaptation and desadaptation to postnatal life, elaboration of standard protocols of diagnostics and therapy of critical states in new born infants on the base of contemporary technologies and humanization of the intensive assistance.

■ **Key words:** new born infants, reanimation and intensive therapy, treatment standards, iatrogenia, polypragmasy, monitoring important life functions, critical state



Барышев Б. А.

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

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ИНFUЗИОННО-ТРАНСFUЗИОННОЙ ТЕРАПИИ АКУШЕРСКИХ КРОВОТЕЧЕНИЙ

■ Рассматривается объем и структура инфузионно-трансфузионных сред в зависимости от объема кровопотери и причин акушерских кровотечений: акушерская патология, нарушения биологического гемостаза или их сочетание.

■ **Ключевые слова:** акушерские кровотечения, инфузии, трансфузии, гомеостаз, нарушения биологического гемостаза

Кровотечения во время беременности, родов и раннем послеродовом периоде являются одной из ведущих причин материнской смертности, составляя в среднем 20–25% [7, 8, 18, 20, 23, 25, 27]. В большей мере это относится к массивной кровопотере (более 25–30% ОЦК), обуславливающей развитие геморрагического шока.

Инфузионно-трансфузионная терапия (ИТТ) акушерских кровотечений должна учитывать:

- волевические, реологические и гемостатические свойства крови и кислотно-основное состояние беременных;
- степень участия компенсаторно-приспособительных реакций на кровопотерю;
- влияние инфузионно-трансфузионных сред на волевические, реологические и гемостатические свойства крови и кислотно-основное состояние.

При не осложненном течении беременности к моменту родов волевические сдвиги выражаются гиперволевической гемодилуцией [6, 8, 18, 21, 25, 27]: прирост ОЦК 1000–1200 мл на 80% за счет ОЦП (800–850 мл) и на 20% за счет ОЦЭр (200–350 мл), гематокрит 30–35%. Реологические сдвиги проявляются повышением относительной вязкости крови, снижением КОД до 22 мм рт. ст., снижением осмолярности на 10 мосм/л (275–280 мосм/л), повышением агрегации эритроцитов. Повышается первичный и вторичный гемостаз. Развивается компенсированный метаболический ацидоз.

При течении беременности, осложненной гестозом, железодефицитной анемией, предлежанием плаценты, прирост ОЦК незначителен или отсутствует, КОД ниже 22 мм рт. ст., осмолярность ниже 275 мосм/л. Более выражено повышение относительной вязкости крови и агрегации эритроцитов. Нарушения гемостаза протекают по типу подострого или хронического ДВС-синдрома. Метаболический ацидоз уже декомпенсирован [6, 8, 18, 21, 25, 27].

Кровопотеря у беременных женщин и рожениц приводит в сочетанное действие механизмы формирования приспособительных, компенсаторных и защитных реакций [4, 8, 27].

Наблюдающиеся во время беременности увеличение эластичности вен и уменьшение реакции на катехоламины снижает эффективность приспособительной реакции, компенсирующей кровопотерю до 10–15% ОЦК, за счет сужения емкостных и резистентных сосудов. Вторая приспособительная реакция — тахикардия; поддерживает адекватный минутный объем кровообращения. Эти реакции наступают при скорости кровопотери от 20 до 50 мл/мин. Третья реакция — гиперкоагуляция стремится уменьшить объем кровопотери.

Компенсаторная реакция в виде спазма прекапиллярных сфинктеров приводит к восполнению кровопотери от 10 до 20%

ОЦК за счет аутогемодилюции. В первые 2 часа в сосудистое русло из тканей поступает только вода и электролиты, а в последующие сутки еще и белки. Эта реакция наступает при скорости кровопотери до 20 мл/мин.

При массивной кровопотере (более 30% ОЦК) приспособительные и компенсаторные реакции не состоятельны.

Для восполнения кровопотери могут быть использованы 4 группы кровезаменителей (инфузионных сред): гемодинамические, электролитные, инфузионные антигипоксантами и переносчики кислорода.

Фармакологические свойства гемодинамических кровезаменителей представлены в таблице 1 [2].

Волемический эффект — отношение прироста ОЦК к объему введенного коллоида в процентах и его продолжительность устанавливается опытным путем на добровольцах. Волемический эффект, превышающий 100%, свидетельствует о перемещении жидкости из интерстициального пространства в сосудистое русло.

Улучшение реологии крови может быть свя-

зано с уменьшением относительной вязкости крови, повышением КОД, дезагрегацией эритроцитов и гемодилюцией. Каждые 500 мл коллоидов, внутривенно введенные в течение 15 мин, снижают гематокрит на 4–6%. При гемодилюционным снижении гематокрита менее 28% может развиваться гемодилюционная коагулопатия [2, 7, 10, 11].

Производные желатина (гелофузин, желатиноль) и полиэтиленгликоля (полиоксидин) не оказывают специфического ингибирующего воздействия на первичный и вторичный гемостаз, в то время как производные декстрана и гидроксиптилкрахмала (ГЭК) обладают таким действием. Декстраны уменьшают адгезивность тромбоцитов, снижают активность фактора Виллебранда, оказывают дезагрегантное действие, снижают активность коагуляционной части молекулы фактора VIII, блокируют молекулу фибриногена, увеличивают чувствительность фибринового сгустка к лизису плазмином, оказывают «силиконизирующий» эффект. Препараты ГЭК за счет «силиконизирующего» эффекта снижают адгезию и агрегацию тром-

Таблица 1

Фармакологические свойства кровезаменителей на основе желатина, декстрана, гидроксиптилкрахмала и полиэтиленгликоля

Кровезаменитель	Волемический эффект		Реологический эффект				Гемостатический эффект		Максимальная суточная доза, мл/кг
	%	Продолжительность, часов	ОВК (3,2–5,6)	КОД, мм рт. ст. (16,7–24,2)	Дезагрегация эритроцитов	Гемодилюция	Первичный гемостаз	Вторичный гемостаз	
Кровезаменители на основе желатина									
Желатиноль (20)*	60%	1–2	2,4–3,5	16,2–21,4	—	+	Не изменяет	Не изменяет	40
Гелофузин (30)*	100%	3–4	1,9	33,3	—	+	Не изменяет	Не изменяет	200
Кровезаменители на основе декстрана									
Полиглюкин (60)*	120%	4–6	2,8–4,0	58,8	—	+	Заметно снижает	Заметно снижает	20
Реополиглюкин (35)*	140%	3–4	4,0–5,5	90,0	+	+	Снижает	Снижает	12
Кровезаменители на основе гидроксиптилкрахмала									
Волювен 6% (130/0,4)**	100%	3–4	?	36,0	?	?	Снижает в высоких дозах	Снижает в высоких дозах	33
Волекам 6% (170/0,6)**	100%	3–4	3,0–3,6	41,0–54,0	+	+	Снижает	Снижает	33
НАЕС-стерил 6% (200/0,5)**	100%	3–4	1,4	36,0	+	+	Снижает	Снижает	33
Гемохес 6% (200/0,5)**	100%	3–4	1,9	25,0–30,0	+	+	Снижает	Снижает	33
Рефортан 6% (200/0,5)**	100%	3–4	1,4	28,0	+	+	Снижает	Снижает	20
НАЕС-стерил 10% (200/0,5)**	145%	3–4	2,5	68,0	+	+	Снижает	Снижает	20
Гемохес 10% (200/0,5)**	145%	3–4	3,7	60,0–80,0	+	+	Снижает	Снижает	20
Рефортан плюс 10% (200/0,5)**	145%	3–4	2,5	65,0	+	+	Снижает	Снижает	20
Стабизол (450/0,7)**	100%	6–8	3,0	18,0	—	+	Заметно снижает	Заметно снижает	20
Кровезаменители на основе полиэтиленгликоля									
Полиоксидин (20)*	?	?	?	32,0–37,0	?	+	Не изменяет	Не изменяет	30

* — молекулярная масса, килодальтон;

** — молекулярная масса, килодальтон/степень замещения.

боцитов, снижают активность факторов VIII и IX, антитромбина-III и фибриногена [2, 10]. Согласно инструкциям декстраны и ГЭК противопоказаны при тяжелых геморрагических диатезах [2].

Максимальная суточная доза для коллоидов различна [2,19]. Так, для гелофузина она составляет до 200 мл/кг массы тела, во Франции и Германии для 6% ГЭК с молекулярной массой/степенью замещения — 130000/0,4, 200000/0,5 — 33 мл/кг, а для 10% ГЭК 200000/0,5 и 450000/0,7 — 20 мл/кг. Введение максимальной суточной дозы 6% ГЭК (200000/0,5) в течение 4,5 часов для возмещения кровопотери увеличило на 20% число коагулопатических кровотечений и объем кровопотери на 25% [19].

Рецептура электролитных растворов определяет их свойства — осмолярность, изотоничность, ионность и резервную щелочность.

Каждые 500 мл изосмолярных электролитов, введенные внутривенно в течение 15 мин, вызывают 100%-ный волемический эффект. В течение последующих 15 мин 80% воды перемещается в интерстиций, а 20% воды остается в сосудистом русле, т. е. волемический эффект снижается со 100% до 20%. Вода введенного раствора глюкозы 5% распределяется уже между сосудистым руслом (7–10%), интерстициальным (28%) и внутриклеточным (65%) пространствами [27].

При беременности и кровопотере сдвиги кислотно-основного состояния в сторону компенсированного или декомпенсированного метаболического ацидоза требуют включения в электролиты носителей резервной щелочности (гидрокарбоната, лактата и ацетата).

При акушерских кровотечениях показано применение изосмолярных, полиионных электролитов (рингер) с носителями резервной щелочности (рингер-ацетат).

Инфузионные антигипоксанты (мафусол, реамберин) восстанавливают клеточный метаболизм, активируя адаптацию клетки к недостатку кислорода за счет участия в цикле Кребса, способствуют утилизации жирных кислот и глюкозы клетками и нормализуют кислотно-основной и газовый состав крови [2]. Осмолярность мафусола составляет 410 мосм/л, а реамберина 346 мосм/л. При восполнении кровопотери мафусол можно вводить внутривенно или внутриаартериально струйно до 3000 мл/сут, а реамберин лишь внутривенно капельно (3 мл/мин) и не более 800 мл/сут. За счет гиперосмолярности первоначальный волемический эффект мафусола превышает 100%. Следует учитывать повышения активности антитромбина III и выраженный дезагрегационный эффект на тромбоциты под влиянием мафусола [6] при лечении тромбоцитопенических и коа-

гулопатических кровотечений.

В настоящее время среди переносчиков газов крови выделяют естественные (эритроциты) и искусственные — отечественные растворы модифицированного гемоглобина (геленпол) и эмульсии перфторуглеродов (перфторан) [2, 8, 9, 12, 17].

Влияние перфторана на газотранспорт определяется увеличением кислородной емкости до 7 об.% и динамикой газообмена: суммарной поверхности газообмена и растворимости кислорода в среде. Суммарная поверхность газообмена при введении перфторана в дозе 10 мл/кг составляет 45000 м² при 3500 м² в 5 л крови при содержании эритроцитов 4,5 \times 10¹²/л. Растворимость кислорода в среде перфторана увеличивается до 40 об.%. Это обусловлено образованием из частичек перфторорганических соединений кислородных каналов, проводимость кислорода по которым в 20–25 выше, чем в окружающей их плазме. Частички перфторана (0,07 мкм), в отличие от эритроцитов (7 мкм), свободно проходят через спазмированные, частично тромбированные и сладжированные сосуды. Перфторан вызывает дезагрегацию тромбоцитов, снижает концентрацию фибриногена, активность фактора XIII и повышает фибринолитическую активность [15].

Немаловажное значение имеет обоснованное применение компонентов крови (трансфузионных сред) — эритроцитов (эритроцитной массы, эритроцитной массы с удаленным лейкоцитарным слоем, эритроцитной взвеси, эритроцитной взвеси с удаленным лейкоцитарным слоем, отмывтых эритроцитов, эритроцитной массы (взвеси), обедненной лейкоцитами, эритроцитной массы замороженной), свежезамороженной плазмы (СЗП) и концентрата тромбоцитов.

Выбор эритроцитной среды (ЭС) для замещения кровопотери зависит от ее состава и свойств [14, 24, 26, 29].

Основную и ведущую роль в кислородтранспортной функции донорских эритроцитов играет промежуточный компонент гликолиза — 2,3-дифосфоглицерат. Он исчезает из эритроцитов через 7 дней хранения в консерванте CPD или глюцигер, через 10 дней — в консерванте CPDA-I и через 15 дней — в ресуспендирующем растворе SAGM. Это затрудняет диссоциацию оксигемоглобина и передачу кислорода тканям. Его содержание в донорских эритроцитах после переливания восстанавливается в кровотоке реципиента лишь через 12–24 часа. Это следует учитывать при замещении дефицита эритроцитов женщинам с выраженными проявлениями анемической гипоксии.

С первых часов хранения в эритроцитной массе спонтанно образуются агрегаты тромбоцитов. В течение суток в них включаются лейкоциты. Вокруг тромбоцитарно-лейкоцитар-

ных агрегатов формируются нити фибрина. В процессе последующего хранения число микроагрегатов размером от 4 до 200 мкм прогрессивно нарастает [5, 24, 29]. Переливание таких эритроцитов через стандартную систему ПК с фильтром 170–200 мкм не предотвращает микротромбоэмболию сосудов легких и развитие респираторного дистресс-синдрома. Уменьшить число микроагрегатов можно двумя путями [10, 24, 29]. Первый — применять эритроциты с удаленным лейкотромбослоем или обедненные лейкоцитами (лейкофильтрованными), второй — использовать при переливании эритроцитов микроагрегатные фильтры.

Вместе с переливаемыми эритроцитами пациент получает и донорские лейкоциты, которые, являясь источником нежелательных иммунологических эффектов (фебрильных негемолитических реакций, респираторного дистресс-синдрома, иммуносупрессии и др.) и передачи клеточно-ассоциированных вирусных

инфекций (цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барр и др.), снижают эффективность лечения. Профилактика этих эффектов заключается в применении эритроцитарной массы (взвеси), обедненной лейкоцитами (лейкофильтрованной), где число лейкоцитов в дозе менее чем $1 < 10^6$ [4, 24, 26, 28, 29].

Гемостатический потенциал СЗП на момент переливания зависит от условий ее замораживания, хранения и размораживания [1, 22, 24, 29].

Замораживание СЗП согласно международным стандартам (ниже -30°C в течение не более 1 часа) не изменяет ее гемостатический потенциал. Использование для этих целей бытового морозильника (-18°C в течение 24 часов) приводит к значительному снижению ее гемостатического потенциала, вызванного потреблением факторов свертывания.

Стабильность ее гемостатического потенциала зависит и от условий хранения: 24 мес при

Таблица 2

Ориентировочный объем и структура инфузионно-трансфузионных сред в зависимости от объема акушерской кровопотери

Объем кровопотери		Трансфузионные среды									
мл	% ОЦК	Солевые растворы			Коллоиды			Альбумин 10%/20% (мл)	Эритроциты	Тромбоциты*	СЗП*
		мл	Неосложненное течение беременности к моменту родов	Осложненное течение беременности к моменту родов	мл	Неосложненное течение беременности к моменту родов	Осложненное течение беременности к моменту родов				
<750	<15	2000	Рингер Рингер-ацетат Мафусол Натрия хлорида 0,9%	Рингер Рингер-ацетат Мафусол Натрия хлорида 0,9%	—	—	—	—	—	—	—
750–1500	15–30	1500–2000	Мафусол Натрия гидрокарбонат Рингер-ацетат Рингер Натрия хлорид 0,9%	Мафусол Натрия гидрокарбонат Рингер-ацетат Рингер Натрия хлорид 0,9%	600–800	ГЭК Гелофузин Модежель Полиоксифумарин Полиоксидин	Гелофузин Модежель Полиоксифумарин ГЭК*	—	—	—	—
1500–2000	30–40	1500–2000	Мафусол Натрия гидрокарбонат Рингер-ацетат Рингер Натрия хлорид 0,9%	Рингер-ацетат Натрия гидрокарбонат Рингер Натрия хлорид 0,9%	800–1200	ГЭК 800 мл* Гелофузин Модежель Полиоксифумарин Полиоксидин	Гелофузин Модежель Полиоксидин	100–200/ 50–100	1 доза (250 мл) эритроцитов повышает Нв на 10 г/л	—	1000–1500
>2000	>40	1500–2000	Мафусол Натрия гидрокарбонат Рингер-ацетат Рингер Натрия хлорид 0,9%	Рингер-ацетат Натрия гидрокарбонат Рингер Натрия хлорид 0,9%	1200–1500	Гелофузин Модежель Полиоксидин	Гелофузин Модежель Полиоксидин	200–300/ 100–150		4–6 доз**	1500–2000

Примечание: ГЭК — гидроксиптилкрахмал 200 000/0,5.
* — если нет кровотечения, обусловленного острым ДВС синдромом.
** — доза содержит не менее $0,55 \times 10^{11}$ тромбоцитов.



Рис. Причины акушерских кровотечений

температуре ниже -30°C ; 12 мес от -25 до -30°C ; 3 мес от -18 до -25°C .

Размораживание СЗП методом теплообмена ($+37^{\circ}\text{C}$ в течение 20 мин) приводит к снижению активности фактора VIII, независимо от метода замораживания. Повышение температуры воды выше $+37^{\circ}\text{C}$ или спонтанное размораживание СЗП приводит к значительному снижению ее гемостатического потенциала.

К сожалению, концентрат тромбоцитов имеет ограниченный срок хранения (3–5 сут) и в подавляющем большинстве учреждений службы крови России нет его дежурного запаса.

Объем и структура инфузионно-трансфузионных сред зависит как от объема кровопотери (таблица 2), так и причин акушерских кровотечений (рисунок): акушерская патология; нарушения биологического гемостаза или их сочетанием [1, 7, 8, 10, 18, 20, 23, 27].

Инфузионно-трансфузионная терапия кровопотери, обусловленной только акушерской патологией и превышающей 30% ОЦК, может сопровождаться развитием гемодилуционной коагулопатии ($\text{Ht} < 28\%$). Если в качестве коллоидного гемодилюанта применялся гидроксиэтилкрахмал и/или декстран, можно ожидать их отрицательного воздействия на первичный и вторичный гемостаз. Присоединяется коагулопатическое кровотечение, требующее гемостатической терапии [1, 7].

Инфузионно-трансфузионная терапия кровопотери, обусловленной сочетанием акушерской патологии и острым ДВС-синдромом, должна исключать применение кровезаменителей, оказывающих прямое отрицательное воздействие на биологический гемостаз: мафусола, гидроксиэтилкрахмалов, декстранов, полиоксифумарина и перфторана. Из коллоидов предпочтение отдается гелофузину, в крайнем случае полиоксидину. Гемостатическая терапия кровотечений, обусловленных острым ДВС-синдромом, проводится согласно фазе процесса (II–IV) [1, 7, 10].

Литература

1. Барышев Б. А. Синдром ДВС // Интенсивная терапия угрожающих состояний.— Мед. изд-во.— СПб., 2002.— С. 152–163.
2. Барышев Б. А. Кровезаменители. Справочник для врачей // СПб.: Человек, 2001.— 96 с.
3. Воробьев А. И., Городецкий В. М., Шулушко Е. М., Васильев С. А. Острая массивная кровопотеря // М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001.— 176 с.
4. Дуткевич И. Г. Патогенетическое обоснование принципов трансфузионной терапии острой кровопотери // Трансфузиология.— 2001.— № 5.— С. 30–41.
5. Вагнер Е. А., Заугольников В. С., Ортенберг Я. А., Тавровский В. М. Инфузионно-трансфузионная терапия острой кровопотери // М.: Медицина, 1986.— 160 с.
6. Коньчева Е. А., Данаева С. Д., Сумская Г. Ф. и др. Состояние системы гемостаза у беременных с гестозом на фоне инфузионной терапии // Акуш. и гин.— 1997.— № 2.— С. 19–23.
7. Кровотечения при беременности и во время родов: клиника, принципы интенсивного лечения, профилактика // Метод. реком. (Лен. НИИ гематол. и перел. крови).— Л., 1984.— 29 с.
8. Кулаков В. И., Серов В. Н., Абубакирова А. М., и др. Клиническая трансфузиология в акушерстве, гинекологии и неонатологии // М.: Триада-Х, 2001.— 336 с.
9. Лебедзевич Ю. С., Колчиев А. И., Байбуз Д. А. Применение эмульсии перфторуглеродов для восполнения кровопотери во время беременности (экспер. исслед.) // Журнал акушерства и женских болезней.— 1999.— Т. XLVIII.— № 1.— С. 25–27.
10. Левченко Л. Б. Инфузионно-трансфузионная терапия при острой кровопотере // Трансфузиология.— 2002.— Т. 3.— № 1.— С. 6–23.
11. Левченко Л. Б. Нарушения гемостаза при гемодилуции, связанной с инфузионно-трансфузионной терапией // Автореферат дисс. канд. мед. наук.— СПб., 1995.— 16 с.
12. Литманович К. Ю., Солдатенков В. Е. Спорные и пока нерешенные вопросы применения перфторана при лечении острой кровопотери // Трансфузиология.— 2002.— Т. 3.— № 1.— С. 40–49.
13. Литманович К. Ю., Левченко Л. Б. Нарушение гемостаза при восполнении массивной кровопотери // Медицинские технологии.— 1995.— № 5.— С. 64–67.
14. О введении в действие отраслевого классификатора «Консервированная кровь человека и ее компоненты» // Приказ МЗ РФ, от 31.01.02 № 25.

15. *Панченко С. М.* Состояние системы гемокоагуляции после инфузий эмульсий перфторорганических соединений // Автореф. дисс. канд. мед. наук.— Л., 1990.— 28 с.
16. *Папаян Л. П., Барышев Б. А.* Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови — трагический срыв системы гемостаза // Трансфузиология.— 2001.— № 2.— С. 52–72.
17. Перфторан. Кровезаменитель с газотранспортной функцией // Инструкция для врачей клиник.— СПб.: Изд-во СПбГМУ, 2001.— 24 с.
18. Профилактика и лечение кровотечений в акушерстве и гинекологии // Методические рекомендации МЗ РФ М., 1997.— № 96/120.— 20 с.
19. Рандомизированные клинические испытания коллоидных плазмозамещающих растворов на основе модифицированной желатины и гидроксипропилкрахмала. Отечественный и зарубежный опыт их применения // Сборник статей.— Часть 1.— СПб, 2002.— 88 с.
20. *Репина М. А.* Кровотечения в акушерской практике // М.: Медицина, 1986.— 176 с.
21. *Савельева Г. М. и соавт.* Гемореология в акушерстве // М.: Медицина, 1986.— 224 с.
22. *Селиванов Е. А., Барышев Б. А., Кобилянская В. И., Андожская И. В., Куренкова В. В., Папаян Л. П.* Влияние методов замораживания и размораживания плазмы крови на активность прокоагулянтов и антитромбина III // Трансфузиология.— 2001.— № 4.— С. 61–66.
23. *Серов В. Н., Абубакирова А. М., Баранов И. И.* Современные подходы и новые технологии при профилактике и лечении кровопотери в акушерстве // Акуш. и гин.— 1998.— № 4.— С.44–47.
24. Техническое руководство американской ассоциации банков крови // 12-е изд.— Милан, Европейская школа трансфузионной медицины, 2000.— 1056 с.
25. Трансфузиологическая помощь при лечении острой массивной кровопотери у родильниц // Методические рекомендации МЗ РФ и ГНЦ РАМН.— М., 2000.— 20 с.
26. *Шевченко Ю. Л., Жибурт Е. Б.* Безопасное переливание крови: руководство для врачей // СПб.: Питер, 2000.— 232 с.
27. *Шифман Е. М., Тиканадзе А. Д., Вартанов В. Я.* Инфузионно-трансфузионная терапия в акушерстве // Петрозаводск: Изд-во Интел/Тек, 2001.— 304 с.
28. *Engelfriet C. P., Schwarts D. W. M., Mayr W. R. et al.* Universal leucocyte-depletion of blood components: cell concentrates and plasma // Vox Sanguinis (2001) 81.— P. 56–77.
29. Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components // 7-th edition.— Strasborg.— Recommendation N R (95) 15.— Council of Europe, 2001.— 256 p.

CONTEMPORARY APPROACH
TO INFUSION-TRANSFUSION THERAPY
OF OBSTETRICS BLEEDINGS

Baryshev B. A.

■ **The summary:** Volume and structure of infusion-transfusion media in dependence on blood loss volume and obstetrics bleeding reasons are considered here: obstetrics pathology, disorders of biological hemostasis or their combination.

■ **Key words:** obstetrics bleedings, infusions, transfusions, hemostasis, disorders of biological hemostasis

Харченко Т. В., Ильин А. Б.,
Абашин В. Г.

Кафедра акушерства и гинекологии
им. А. Я. Красковского
Военно-медицинской академии,
Санкт-Петербург

ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И ЭМБРИОНАЛЬНЫХ ПОТЕРЬ ПРИ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЯХ

■ Известно, что хромосомные аномалии являются одной из наиболее важных причин спонтанного прерывания беременности. В данном обзоре дается краткий очерк цитогенетических нарушений, приводящих к невынашиванию беременности и эмбриональным потерям при вспомогательных репродуктивных технологиях. Проанализирована структура хромосомных аномалий плода при спонтанных абортах и влияние различных типов нарушений на прогнозирование исходов дальнейших беременностей. Рассмотрена тактика ведения пациентов-носителей сбалансированных хромосомных перестроек. Показана роль хромосомных аномалий в неудачах вспомогательных репродуктивных технологий и обоснована необходимость проведения цитогенетического обследования пар, нуждающихся в их применении.

■ **Ключевые слова:** спонтанные аборт, невынашивание, хромосомные аномалии, вспомогательные репродуктивные технологии

Спонтанное прерывание беременности является одним из основных механизмов естественного отбора у человека и препятствует появлению на свет больных детей. Как известно, приблизительно 10–15% всех клинически распознаваемых беременностей спонтанно прерывается на сроке до 16 недель, при этом значительная часть эмбрионов имеет генетическую патологию.

Наиболее значимыми причинами ранних эмбриональных потерь являются хромосомный дисбаланс [48] и генные мутации [1, 31]. В настоящем обзоре мы остановимся только на цитогенетических нарушениях, как на наиболее частой причине самопроизвольных выкидышей на разных стадиях эмбрионального развития.

Хромосомные аномалии плода как причина спонтанного прерывания беременности

Впервые связь спонтанных абортов с хромосомными аномалиями была показана в начале 60-х годов двадцатого века [11, 12]. В течение последующих десятилетий интерес к этой проблеме не ослабевает и генетические аномалии, как причина невынашивания беременности, продолжают оставаться объектом пристального внимания исследователей [7, 9, 32, 35, 45, 51, 53, 59].

В последние годы зарубежные исследователи пришли к выводу, что кариотипирование всех спонтанных абортов является необходимым этапом обследования при спонтанном прерывании беременности, и кариотип плода может являться одним из важнейших факторов оценки риска у женщин с невынашиванием [44, 53].

Известно, что около 50% выкидышей, произошедших в I триместре беременности, имеет различные хромосомные аномалии [14, 21]. Одним из механизмов, приводящих к прерыванию беременности плодом, несущим хромосомные аномалии, является нарушение развития хориона и плаценты [42]. Как показали совместные цитогенетические и патогистологические исследования, тяжесть нарушений эмбрионального развития связана с наличием хромосомных аномалий [3].

Частота встречаемости аномальных кариотипов при невынашивании коррелирует со сроком прерывания беременности и с возрастом матери. Чем раньше прерывается беременность, тем больший процент абортусов несет хромосомные перестройки. Так, при спонтанном прерывании беременности на сроках до 7–8 недель, особенно при сроке 4–5 недель, частота хромосомных аномалий достигает 80% [2], в то время как после 16 недель беременности этот показатель не превышает 17% [16]. Корреляции частоты встречаемости хромосомных aberrаций со сроком беременности выявлены и при исследовании кариотипов от индуцированных абортов [23].

Наиболее важным фактором возрастания частоты хромосомных aberrаций является увеличение возраста матери. У женщин старшего репродуктивного возраста частота хромосомных ано-

маний, как причина спонтанного прерывания беременности на сроках до 20 недель, превышает 80% [16, 44]. Основной причиной этого является увеличение частоты трисомий вследствие нерасхождений в мейозе [22, 28]. Все остальные типы хромосомных аномалий (включая трисомию по 16 хромосоме), выявляемые при спонтанных абортах, встречаются с одинаковой частотой во всех возрастных группах. Следует отметить, что эффект резекции части яичника аналогичен эффекту старения и также приводит к увеличению числа трисомных зачатий [19].

В связи со столь высокой частотой хромосомных аномалий при ранних выкидышах встает вопрос о прогнозировании исходов последующих беременностей и риске рождения детей с хромосомной патологией. Многочисленные исследования показали, что структура хромосомной патологии при репродуктивных потерях в основном стабильна и повторяется в работах различных исследователей (таблица). Следует отметить, что спектр хромосомных аномалий, приводящих к невынашиванию беременности, существенно отличается от такового у новорожденных. Как видно из таблицы, различные трисомии составляют большую часть хромосомных аномалий при невынашивании. Наиболее частой генетической причиной невынашивания является трисомия по хромосоме 16 у эмбриона. Данная патология несовместима с жизнью и никогда не описана у новорожденных; также редки у новорожденных вторые по встречаемости при невынашивании трисомии по 15 и 22 хромосомам [14]. Напротив, трисомия по хромосоме 21, наиболее часто встречающаяся хромосомная аномалия у новорожденных, при спонтанных выкидышах составляет не более 10% от общего числа хромосомной патологии [17]. Описаны также случаи двойных и тройных трисомий [44].

Около 10% хромосомных аномалий при спонтанных абортах составляют три- и тетра-

плоидии [60]. Эти аномалии практически не встречаются у новорожденных: описаны лишь единичные случаи, при этом дети были либо мертворожденными, либо погибли в течение первых суток после родов [4].

Интересно отметить, что существенную долю хромосомных аномалий, приводящих к спонтанным абортам, составляют моносомии по X-хромосоме, хотя эта аномалия не вызывает тяжелой соматической патологии и новорожденные с кариотипом 45,X имеют нормальную жизнеспособность.

Около 5% хромосомных аномалий при репродуктивных потерях составляют структурные перестройки. Этот тип хромосомных аномалий наиболее редко встречается при исследовании спонтанных аборт, однако его значение нельзя недооценивать ибо, как правило, такие аномалии не случайны, имеют родительское происхождение и являются основной наследственной цитогенетической причиной привычного невынашивания [52].

Знание кариотипа плода позволяет оценить риск повторения случаев невынашивания при последующих беременностях, а также риск рождения ребенка с хромосомной аномалией. Прогноз для последующих беременностей зависит от наличия и типа выявленных нарушений и различен для числовых или структурных аномалий.

Как это не парадоксально, нормальный кариотип плода является одним из факторов риска повторного невынашивания при следующих беременностях [53]. Выявление числовых аномалий кариотипа при ранних выкидышах, напротив, можно расценивать как относительно благоприятный прогностический признак. Анеуплоидии и полиплоидии при спонтанном прерывании беременности на ранних сроках, как правило, являются результатом случайного события и не рассматриваются как фактор риска для последующих беременностей [56]. Частота встречаемости числовых аномалий в споради-

Таблица

Структура хромосомной патологии при спонтанных абортах в I триместре беременности

Автор, дата публикации	Трисомии (%)		Полиплоидии (%)	45,X (%)	Структурные аномалии (%)
	Всего	В том числе трисомия 16			
Головачев Г. Д., 1983	50	—	25	20	5
Tharapel A. T. et al., 1985	50	—	16	20	4
Huisjes H. J., Lind T., 1990	51,6	—	20,4	19,7	4,1
Eiben B. et al., 1990	62,1	21,8	4,3	10,5	4,7
Be C. et al., 1997	61,6	18,8	20,4	10,6	
Awartani K. A. et al., 2001	66	—	19	8,5	2
Stephenson M. D. et al., 2002	66,9	—	19,5	9	4

ческих случаях выкидышей на ранних сроках достоверно выше, чем при привычном невынашивании [39]. Некоторые исследователи даже исключают семьи, имеющие выкидыши, связанные с анеупloidией, из групп, анализируемых в связи с привычным невынашиванием [50]. Считается, что риск повторного прерывания беременности после аборта, связанного с наличием трисомии у плода, определяется лишь возрастанием числа трисомных зачатий при увеличении возраста женщины [22, 44, 50, 51] и не отличается от популяционного риска в данной возрастной группе.

Наличие у эмбриона несбалансированных структурных перестроек, напротив, является неблагоприятным прогностическим признаком. Такие структурные аномалии могут свидетельствовать о наследственных причинах невынашивания, и их выявление служит показанием для направления родителей на цитогенетическое обследование. При отсутствии данных о кариотипе выкидыша таким показанием является наличие двух и более случаев спонтанного прерывания беременности на ранних сроках [54].

Сбалансированные хромосомные перестройки у родителей как причина привычного невынашивания

Наличие сбалансированных хромосомных перестроек у одного из родителей является основной цитогенетической причиной привычного невынашивания [55]. Частота носительства хромосомных аномалий в семьях с невынашиванием более чем в 10 раз превышает популяционный уровень и по данным различных исследователей варьирует в диапазоне от 3,5 до 11,5% [24, 31, 50, 52]. При учете пар, имевших помимо спонтанных абортс случаи повторного рождения детей с хромосомной патологией, частота носительства достигала даже 16,4% [4].

Среди структурных аномалий, выявляемых в семьях с привычным невынашиванием, основная доля приходится на сбалансированные транслокации. Описаны многочисленные случаи привычного невынашивания в семьях с носительством транслокаций как по аутосомам [27, 48], так и по половым хромосомам [43, 46].

Определение типа хромосомного нарушения у родителей имеет первостепенное значение, поскольку помогает правильно оценить риск и разработать тактику ведения последующих беременностей. Имеет большое значение, кто из родителей является носителем структурной перестройки, поскольку эмпирический риск для потомства при наличии перестройки у матери выше, чем риск при отцовском носитель-

стве [54]. При некоторых сбалансированных транслокациях риск повторного спонтанного аборта или рождения ребенка с хромосомной патологией настолько велик, что методом выбора при лечении невынашивания в таких случаях является экстракорпоральное оплодотворение после проведения преимплантационной диагностики [15, 38, 46].

Своевременное выявление структурных перестроек у родителей необходимо еще и потому, что такие виды хромосомных нарушений, как гомологичные Робертсоновские транслокации (транслокации типа центрического слияния), исключают даже возможность рождения здорового ребенка. Такие перестройки приводят либо к абсолютному невынашиванию беременности, либо к чередованию выкидышей и рождений детей с хромосомными заболеваниями [2]. Единственным решением проблемы в таких семьях будет являться экстракорпоральное оплодотворение с использованием донорских половых клеток. Следует отметить, что при гомологичных Робертсоновских транслокациях риск для потомства не зависит от того, кто из родителей является носителем.

Другим распространенным типом хромосомных аномалий в семьях с привычным невынашиванием являются инверсии [50, 54]. Основным механизмом формирования несбалансированных гамет при инверсиях является неравный кроссинговер, приводящий к возникновению несбалансированных структурных нарушений хромосом у плода. В ряде случаев наблюдается увеличение числа анеупloidий при гаметогенезе [6]. Наличие инверсии у одного из родителей хотя и является фактором риска повторного возникновения аномалий кариотипа у плода, в большинстве случаев не исключает возможности благоприятного исхода последующих беременностей.

Значение структурных перестроек хромосом стало еще более заметно в последние годы, в связи с внедрением в практику современных молекулярно-цитогенетических методов, позволяющих выявить даже мелкие структурные перестройки, не определяемые при рутинном обследовании [13, 34]. В ряде случаев использование этих методов помогает выявить причину идиопатического невынашивания [10].

Примерно в 10% случаев привычного невынашивания у одного из родителей выявляется малопрцентный мозаицизм [29]. Случаи повторного рождения детей или привычных выкидышей с хромосомными аномалиями при отсутствии хромосомных нарушений у родителей принято объяснять гонадным мозаицизмом, то есть присутствием аномальных клонов только в ткани гонад [50].

Хромосомные аномалии как причина неудач при вспомогательных репродуктивных технологиях

Хромосомные нарушения могут быть задействованы в патогенезе имплантационных потерь и случаев невынашивания при экстракорпоральном оплодотворении [41, 46]. Сбалансированные транслокации у родителей, аналогичные выявляемым при привычных выкидышах, часто являются причиной неудач при вспомогательных репродуктивных технологиях. После проведения преимплантационной диагностики, исключающей использование эмбрионов, несущих хромосомные аномалии, результаты экстракорпорального оплодотворения значительно улучшаются [38].

Популяционно-цитогенетический анализ пар, прибегающих к экстракорпоральному оплодотворению, показал, что частота носительства хромосомных аномалий в этой группе в несколько раз выше популяционной и сходна с таковой в группе с привычным невынашиванием [47, 51]. Носительство сбалансированных хромосомных перестроек одним из родителей увеличивает риск неудачных процедур при экстракорпоральном оплодотворении. В связи с этим генетическая оценка должна рассматриваться как часть обследования пациентов, нуждающихся в применении вспомогательных репродуктивных технологий. Своевременное выявление хромосомных аномалий у лиц, планирующих экстракорпоральное оплодотворение, и анализ прогноза для потомства в таких случаях позволяет подобрать оптимальный метод решения проблемы бесплодия и сократить число репродуктивных потерь.

Выявление носительства хромосомных перестроек или невынашивание в анамнезе является показанием к преимплантационной диагностике при экстракорпоральном оплодотворении [15, 58]. Выявление хромосомных аномалий при преимплантационной диагностике позволяет многократно снизить имплантационные потери и случаи невынашивания беременности после ЭКО [36].

Особенно велик риск различных хромосомных нарушений у мужчин, нуждающихся в интрацитоплазматической инъекции спермы (ICSI). Несмотря на то, что с момента внедрения этого метода в 1992 году достигнуты значительные результаты в лечении мужского бесплодия, остаются некоторые сомнения в его безопасности. Причиной этих сомнений служит тот факт, что нарушения сперматогенеза у мужчин часто являются результатом хромосомных аномалий, что увеличивает риск повторения патологии или возникновения новых аномалий у потомства [20, 33]. Различные числовые и структурные нарушения хромосом

встречаются у лиц, которым показано ICSI, в несколько раз чаще, чем в популяции [25]. Особенно велик риск возникновения хромосомных аномалий у лиц, нуждающихся в использовании тестискулярной экстракции спермы [48].

У части пациентов, подвергающихся процедуре ICSI, наблюдаются различные хромосомные нарушения при гаметогенезе [18, 26]. Это может приводить к имплантационным потерям, спонтанному прерыванию беременности или рождению детей с хромосомными заболеваниями [5]. Хотя нет однозначного мнения по поводу исходов беременностей после ICSI [30, 39], знание о наличии хромосомных аномалий у мужчины необходимо, чтобы свести возможный риск к минимуму.

Важная роль, которую играют хромосомные аномалии в патогенезе спонтанных аборт и имплантационных потерь при вспомогательных репродуктивных технологиях, ставит акушеров-гинекологов перед необходимостью более широкого применения цитогенетического анализа при обследовании пар с привычным невынашиванием.

Литература

1. Баранов В. С., Баранова Е. В., Иващенко Т. Э., Асеев М. В. Геном человека и гены «предрасположенности». Введение в предиктивную медицину // Спб.: Интермедика.— 2000.— 271 с.
2. Головачев Г. Д. Наследственность человека и внутриутробная гибель // М.: Медицина.— 1983.
3. Евдокимова В. Н., Никитина Т. В., Лебедев Н. Н., Суханова Н. Н., Назарова В. П. К вопросу о соотношении полов при ранней эмбриональной летальности у человека // Онтогенез.— 2000.— Т. 31.— № 4.— С. 251–257.
4. Симпсон Дж. Л., Голбус М. С., Мартин Э. О., Сарто Г. Е. Генетика в акушерстве и гинекологии // М.: Медицина.— 1985.— 351 с.
5. Aboulghar M., Aboulghar H., Mansour R., Serour G., Amin Y., El-Ihani H. A prospective controlled study of karyotyping for 430 consecutive ICSI babies // Fertil. Steril.— 2001.— Vol. 76.— N 35.— P. 513–514.
6. Amiel A., Sardos-Albertini F., Fejgin M. D., Sharony R., Diukman R., Bartoov F. Interchromosomal effect leading to an increase in aneuploidy in sperm nuclei in a man heterozygous for pericentric inversion (inv 9) and C-heterochromatin // B. J. Hum. Genet.— 2001.— Vol. 46.— N 5.— P. 245–250.
7. Awartani K. A., Robinson N. P., Stephenson M. D. Cytogenetic analyses of miscarriages from couples with recurrent miscarriage // Fertil. Steril.— 2001.— Vol. 76.— N 35.— P. 596–597.
8. Be C., Velasquez P., Youton R. Spontaneous abortion: cytogenetic study of 609 cases // ReVol. Med. Chil.— 1997.— Vol. 125.— N 3.— P. 317–322.
9. Boue J., Boue A., Lazar P. Retrospective and prospective epidemiological studies of 1500 karyotyped spontaneous human abortions // Teratology.— 1975.— N 12.— P. 11–16.
10. Cai T., Yu P., Tagle D. A., Lu D., Chen Y., Xia J. A de novo complex chromosomal rearrangement with a translocation 7; 9 and 8q insertion in a male carrier with no infertility // Hum. Reprod.— 2001.— N 1.— P. 59–62.

11. Carr D. H. Chromosome studies in spontaneous abortions // *Obst. Gynecol.*— 1965.— Vol. 26.— P. 308–326.
12. Carr D. H. Chromosome studies in spontaneous abortions // *Lancet*.— 1961.— P. 603–606.
13. Daniely M., Barkai G., Goldman B., Aviram-Goldring A. Structural unbalanced chromosome rearrangements resolved by comparative genomic hybridization // *Cytogenet. Cell Genet.*— 1999.— Vol. 86.— N 1.— P. 51–55.
14. Early pregnancy failure // Ed. by Huisjes H. J., Lind T. 1990, Edinburg, London.
15. Egozcue J., Santalo J., Gimenez C., Perez N., Vidal F. Preimplantation genetic diagnosis // *Mol. Cell Endocrinol.*— 2000.— Vol. 166.— N 1.— P. 21–25.
16. Eiben B., Borgmann S., Scubbe I., Hansman I. A cytogenetic study directed from chorionic villi of 140 spontaneous abortions // *Hum. Genet.*— 1987.— Vol. 77.— P. 137–141.
17. Eiben B., Bartels L., Bahr-Porsch S., Borgman S., Gatz G., Gellers G., Gaebel R., Hammans W., Henteman M., Osmers R., Raiyskolf R., Hansmann J. Cytogenetic analyses of 750 spontaneous abortions with the direct preparation method of chorionic villi and its implications for studying genetic causes of pregnancy wastage // *Am. J. Hum. Genet.*— 1990.— Vol. 47.— N 4.— P. 656–663.
18. Escudero T., Aldelhadji J., Sandalinas M., Munne S. Predictive value of sperm chromosome analyses on the outcome of PGD for translocations // *Fertil. Steril.*— 2001.— Vol. 76.
19. Freeman S. B., Jang Q., Alrah K., Taft L. F., Sherman S. L. Women with a reduced ovarian complement may have an increased risk for a child with Down syndrome // *Am. J. Hum. Genet.*— 2000.— Vol. 66.— P. 1680–1683.
20. Geneix A., Schubert B., Force A., Rodet K., Briancon G., Boucher D. Sperm analysis by FISH in a case of t(17; 22)(q11; q12) balanced translocation: case report // *Hum. Reprod.*— 2002.— N 2.— P. 325–331.
21. Hassold T., Jacobs P. Trisomy in man // *Ann. Rev. Vol. Genet.*— 1984.— Vol. 18.— P. 69–97.
22. Hehara S., Jaegashi N., Maeda J., Hoshi N., Fujimoto S., Fujimori K., Janagida K., Jamanaka M., Hirahara F., Jajima A. Risk of recurrence of fetal chromosomal aberrations analyses of trisomy 21, trisomy 18, trisomy 13 and 45X in 1076 Japanese mothers // *J. Obst. Gynaecol. Res.*— 1999.— Vol. 25.— N 6.— P. 373–379.
23. Hoshi N., Hanatani K., Kishida T., Sagava T., Fujimoto S. Chromosomal analyses in 894 induced abortions from women of advanced maternal age in relations to gestational weeks and fetal sex ratio // *J. Obst. Gynaecol. Res.*— 1997.— Vol. 23.— N 1.— P. 1–7.
24. Jiang J., Fu M., Wang D. Cytogenetic analysis in 61 couples with spontaneous abortions // *Chin. Med. J. (Engl.)*— 2001.— Vol. 114.— N 2.— P. 200–201.
25. Jonson M. D. Genetic risks of intracytoplasmic sperm injection in the treatment of male infertility recommendations for genetic counseling and screening // *Fertil. Steril.*— 1998.— Vol. 70.— N 3.— P. 397–411.
26. Kearns W. G., Pang M. G., Griffin D., Brihn L., Stacey M., Doncel G. F., Oehninger S., Acosta A. A., Hoegerman S. F. Methods molecular cytogenetic analysis of sperm from infertile males undergoing intracytoplasmic sperm injection // *Mol. Biol.*— 2000.— Vol. 123.— P. 307–321.
27. Kim S. K., Kim H. J., Yang Y. H., Kim I. K., Bai S. W., Kim J. Y., Park K. H., Cho D. J., Song C. H. A case with balanced chromosome rearrangement involving chromosomes 9, 14, and 13 in a woman with recurrent abortion // *Yonsei Med. J.*— 2001.— Vol. 42.— N 3.— P. 345–348.
28. Kline J., Kinney A., Levin B., Warburton D. Trisomic pregnancy and earlier age at menopause // *Am. J. Hum. Genet.*— 2000.— Vol. 67.— N 2.— P. 395–404.
29. Kuo P. L. Maternal trisomy 21 mosaicism and recurrent spontaneous abortions // *Fertil. Steril.*— 2002.— Vol. 78.— P. 432–433.
30. Lam R., Ma S., Robinson W. P., Chan T., Yuen B. H. Cytogenetic investigation of fetuses and infants conceived through intracytoplasmic sperm injection // *Fertil. Steril.*— 2001.— Vol. 76.— N 6.— P. 1272–1275.
31. Lanasa M. C., Hogge A., Kubik C. J., Ness R. B., Harger J., Nagel T., Prosen T., Markovic N., Hoffman E. P. A novel X-chromosome-linked genetic cause of recurrent spontaneous abortion // *Am. J. Obstet. Gynecol.*— 2001.— Vol. 185.— N 3.— P. 563–568.
32. Landi S., Barale R. Sister chromatid exchanges, chromosome aberrations and micronuclei in female lymphocytes: correlations with biological rhythms, miscarriages and contraceptive pill use // *Mutagenesis*.— 1999.— Vol. 14.— N 6.— P. 581–586.
33. Levron J., Aviram Goldring A., Magdar I., Raviv G., Bercai C., Dor J. Sperm chromosome abnormalities in men with severe male factor infertility who are undergoing in vitro fertilization with intracytoplasmic sperm injection // *Fertil. Steril.*— 2001.— Vol. 76.— N 3.
34. Lomax B., Tang S., Separovic E., Phillips D., Hillard E., Thomson T., Kalousek D. K. Comparative genomic hybridization in combination with flow cytometry improves results of cytogenetic analysis of spontaneous abortions // *Am. J. Hum. Genet.*— 2000.— Vol. 66.— N 5.— P. 1516–1521.
35. Mennuti M. T., Jingeleski S., Schwarz R. H., Mellman W. J. An evaluation of cytogenetic analysis as a primary tool in the assessment of recurrent pregnancy wastage // *Obstet. Gynecol.*— 1978.— Vol. 52.— N 3.— P. 308–313.
36. Munne S. Preimplantation genetic diagnosis of structural abnormalities // *Mol. Cell. Endocrinol.*— 2001.— Vol. 183.— Suppl. 1.— P. 55–58.
37. Munne S., Scott R., Sabl D., Cohen J. First pregnancies after preconception diagnosis of translocations of maternal origin // *Fert. Steril.*— 1998.— Vol. 69.— P. 675–681.
38. Munne S., Cohen J., Sable D. Preimplantation genetic diagnosis for advanced maternal age and other indications // *Fert. Steril.*— 2002.— Vol. 78.— N 2.— P. 234–236.
39. Ogasawara M., Aoki K., Okada S., Suzumori K. Embryonic karyotype of abortuses in relation to the number of previous miscarriages // *Fertil. Steril.*— 2000.— Vol. 73.— N 2.— P. 300–304.
40. Palermo G. D., Neri Q. Vol., Hariprasad J. J., Davis O. K., Veeck L. L., Rosenwaks Z. ICSI and its outcome // *Semin. Reprod. Med.*— 2000.— Vol. 18.— N 2.— P. 161–169.
41. Pergament E., Confino E., Zhang J. X., Roscetti L., Xien Chen P., Wellman D. Recurrent triploidy of maternal origin // *Prenat. Diagn.*— 2000.— Vol. 20.— N 7.— P. 561–563.
42. Qumsiyeh M. B., Kim K. R., Ahmed M. N., Bradford W. Cytogenetics and mechanisms of spontaneous abortions: increased apoptosis and decreased cell proliferation in chromosomally abnormal villi // *Cytogenet. Cell Genet.*— 2000.— Vol. 88.— N 3–4.— P. 230–235.
43. Rajcan-Separovic E., Robinson W. P., Stephenson M., Pantzar T., Arbour L., McFadden D., Guscott J. Recurrent trisomy 15 in a female carrier of der(15), t(Y;15)(q12;p13) // *Am. J. Med. Genet.*— 2001.— Vol. 99.— N 4.— P. 320–324.
44. Robinson W. P., McFadden D. E., Stephenson M. D. The origin of abnormalities in recurrent aneuploidy/polyploidy // *Am. J. Hum. Genet.*— 2001.— Vol. 69.— P. 1245–1254.

45. *Sanchez J. M., Franzi L., Collija F., De Diaz S. L., Panal M., Dubner M.* Cytogenetic study of spontaneous abortions by transabdominal villus sampling and direct analysis of villi // *Prenat. Diagn.*— 1999.— N 7.— P. 601–603.
46. *Scriven P. N., Flinter F. A., Braude P. R., Ogilvie C. M.* Robertsonian translocations — reproductive risks and indications for preimplantation genetic diagnosis // *Hum. Reprod.*— 2001.— N 11.— P. 2267–2273.
47. *Shreurs A., Legius E., Muleman Ch., Fryns J. P., D'Hooghe T. M.* Increased frequency of chromosome abnormalities in female partners in couples undergoing in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection // *Fertil. Steril.*— 2000.— Vol.74.— N 1.— P. 94–96.
48. *Silber S., Escudero T., Lenahan K., Abdelhadi I., Kilani Z., Munne S.* Chromosomal abnormalities in embryos derived from testicular sperm extraction // *Fertil. Steril.*— 2003.— Vol.79. N1.— P. 30–38.
49. *Stasiewicz-Jarocka B., Raczkiewicz B., Kowalczyk D., Zawada M., Midro A. T.* Genetic risk of families with t(1;2)(q42;q33) GTG, RHG, QFQ, FISH // *Ginekol. Pol.*— 2000.— Vol. 71.— N 10.— P. 1262–1272.
50. *Stephenson M. D.* Frequency of factors associated with habitual abortion in 197 couples // *Fertil. Steril.*— 1996.— Vol. 66.— P. 24–25.
51. *Stephenson M. D., Awartani K. A., Robinson W. P.* Cytogenetic analyses of miscarriages from couples with recurrent miscarriage: a case control // *Human Reprod.*— 2002.— Vol. 17.— N 2.— P. 446–449.
52. *Stern C., Pertile M., Norris H., Hale L., Baker H. W.* Chromosome translocations in couples with in vitro fertilization implantation failure // *Hum. Reprod.*— 1999.— N 8.— P. 2097–2101.
53. *Stern S. J., Dorfmann A. D., Gutierrez-Najar A. J., Cerrillo M., Coulam C. B.* Frequency of abnormal karyotypes among abortuses from women with or without a history of recurrent spontaneous abortions // *Fertil. Steril.*— 1996.— Vol. 65.— P.250.
54. *Tharapel A. T., Tharapel S. A., Bannirman R. M.* Recurrent pregnancy losses and parental chromosome aberrations: a review // *British. J. Obst. Gynaecol.*— 1985.— Vol.92.— P. 899–914.
55. *Tulpara M., Ylikorkala O.* Current concept in the pathogenesis of recurrent miscarriage // *Curr. Obst. Gynaecol.*— 1999.— Vol. 9.— N 1.
56. *Warburton D., Kline J., Stein Z., Hutzler M., Chin A., Hasold T.* Does the karyotype of spontaneous abortion predicts the karyotype of subsequent abortion? Evidence from 273 women with two karyotyped spontaneous abortions // *Am. J. Hum. Genet.*— 1987.— Vol. 41.— P. 465–483.
57. *Waters J. J., Campbell P. L., Crocker A. J., Campbell C. M.* Phenotypic effects of balanced X-autosome translocations in females: a retrospective survey of 104 cases reported from UK laboratories // *Hum. Genet.*— 2001.— Vol. 108.— N 4.— P. 318–327.
58. *Wilton L.* Preimplantation genetic diagnosis for aneuploidy screening in early human embryos: a review // *Prenat. Diagn.*— 2002.— Vol.22.— N 6.— P. 512–518.
59. *Yusuf R. Z., Naeem R.* Cytogenetic studies of spontaneous miscarriages: a seven year study to compare significance of primary vs. secondary culture methods for assessment of fetal karyotype yield and maternal cell contamination // *Early Pregnancy 2001.*— N 2.— P. 121–131.
60. *Zaragoza M. Vol., Surti U., Redlin R.W., Millie E., Chakravati A., Hassold T. J.* Parental origin and phenotype of triploidy in spontaneous abortions. Predominance of diandry and association with the partial hydatiform mole // *Am. J. Hum. Genet.*— 2000.— Vol. 66.— P. 1807–1820.

CYTOGENETICAL ASPECTS OF MISCARRIAGES AND REPRODUCTIVE FAILURES AT ASSISTED FERTILIZATION TECHNOLOGIES

Charchenko T. V., Ilyin A. B.,
Abashin V. G.

■ **The summary:** It is known that chromosomal abnormalities are one of the most important causes of the spontaneous abortions. In this review we have considered the cytogenetical disturbances which can lead to miscarriages and embryo losses at assisted fertilization technologies. We have analyzed the structure of chromosome aberrations in spontaneous abortions and influence of the different types of alterations on the forecasting the future pregnancy outcomes. It has been considered the probability of recurrence of the pregnancy losses in patients-carriers of structural balanced chromosome rearrangements. In vitro fertilization implantation failures like as the miscarriages can depend on presence of chromosome anomalies including the occasions when the parents are the carriers of structural unbalanced rearrangements. So the karyotyping of couples, which require the assisted fertilization technologies, should be the necessary part of preliminary investigation.

■ **Key words:** spontaneous abortions, miscarriages, chromosomal abnormalities, assisted fertilization techniques



Башмакова М. А.,
Савичева А. М.

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

НОВЕЙШИЕ МЕТОДЫ МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ГЕНИТАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ

■ Для диагностики инфекционных заболеваний в современных условиях наряду с классическими культуральными методами все чаще используются новые достижения молекулярной биологии. В статье кратко изложены основы молекулярно-биологической диагностики инфекций, а также использование амплификации нуклеиновых кислот в разных аранжировках полимеразной цепной реакции, в том числе и осуществляемой в реальном времени. Приведены примеры количественного определения ДНК микроорганизмов, актуальных для акушерства и неонатологии.

■ **Ключевые слова:** генодиагностика, инфекции гениталий, ДНК-зонды, ПЦР, Real-time ПЦР

Стремительное внедрение генодиагностики в медицинскую практику можно сравнить с повсеместной компьютеризацией разных сторон повседневной жизни. Возникла целая область диагностической молекулярной микробиологии, основанная на принципе гибридизации нуклеиновых кислот, при помощи которой определяются патогенные микроорганизмы, их типы и подтипы, антибиотикочувствительность.

За относительно короткое время (несколько десятков лет) методы молекулярной биологии стали использовать не только в диагностической микробиологии, но ее применение распространилось на многие другие объекты и тем самым представило потенциальную возможность революционизировать биологическую науку.

Фундаментальные принципы молекулярной генетики выросли из генетики бактерий, бактериофагов, бактериальных энзимов [12]. Открытие двойной спирали ДНК, расшифровка генетического кода, изучение механизмов репликации и синтетических способностей *E. coli* составило основу, на которой развилась современная биотехнология. Благодаря бактериальному ферменту термостабильной ДНК-полимеразе — продукту жизнедеятельности бактерий *Thermus aquaticus* — создан и широко применяется метод цепной полимеразной реакции.

Еще 20 лет назад возможность произвести миллиарды определенных последовательностей нуклеиновых кислот *in vitro* казалась фантазией, а сегодня такая возможность является реальностью и широко используется в разных областях жизни. Первые достижения в генодиагностической микробиологии связаны с применением олигонуклеотидных зондов — синтетических аналогов видоспецифических нуклеиновых кислот. Зонды могут быть направлены как на ДНК мишени, так и на фрагменты РНК, так как одноцепочечные нуклеиновые кислоты соединяются с комплементарными участками зонда. Они могут быть длиной от 20 до 1000 нуклеотидов, что диктуется потребностью опыта. Олигонуклеотидные зонды обладают способностью быстро гибридизироваться, соединяясь с точно таким же участком молекулы-мишени. При строгих условиях опыта олигонуклеотидные зонды могут различать изменения в одном нуклеотиде внутри данной нуклеотидной цепочки [15].

Будучи помеченными энзимами, хемилюминесцентными веществами, радиоизотопами, зонды могут гибридизироваться с мишенью в растворах, на твердых подложках, на бумаге и *in situ* в препаратах из клинических и патологоанатомических образцов. Чувствительность реакции в медицинской практике обычно соответствует чувствительности культурального метода, т. е. может обнаружить 10^4 – 10^5 молекул.

Значительно чувствительнее методы молекулярной диагностики, основанные на амплификации нуклеиновых кислот. В нашей стране особенно широко распространена полимеразная цепная реакция. Также как и при использовании молекулярной гибридизации, необходимой частью реакции является избирательное присоединение нуклеотидов к комплементарному участку ДНК-мишени. Особенностью ПЦР является энзиматическая дупликация гибрида, что приводит к образованию множества копий и, соответственно, к высокой чувствительности диагностического метода.

При амплификации с помощью ПЦР используют два олигонуклеотидных праймера (затравки), фланкирующие интересующий нас участок ДНК. Процесс амплификации заключается в повторяющихся циклах температурной денатурации ДНК, отжига праймеров с комплементарными последовательностями и последующей достройки полинуклеотидных цепей с этих праймеров ДНК-полимеразой. Праймеры ориентированы таким образом, что синтез с помощью полимеразы протекает только между ними, удваивая количество копий этого участка ДНК.

В реакционном растворе должны присутствовать дезоксинуклеозидфосфаты, из которых строятся отрезки ДНК, а также ПЦР-буфер. Реакции происходят в термоциклерах с автоматическим изменением температуры в нужных пределах. В протокол типичной ПЦР входит 30–40 термальных циклов. Теоретически в каждом цикле происходит удвоение мишени, и таким образом накапливается огромное количество продуктов амплификации — ампликонов.

Учет реакции наиболее часто производят при помощи электрофореза в агарозном геле, помещенном в электрическое поле. Подвижность ампликона зависит от его размера и точно соответствует подвижности контрольного образца. В агарозный гель вводится раствор флюорофора бромистого этидия, который окрашивает двухцепочечную ДНК. Положительный результат ПЦР учитывается по полосе свечения, хорошо различимой в ультрафиолетовом свете.

Одним из уязвимых моментов в электрофоретическом учете результатов является возможность загрязнений (контаминации) при нанесении продуктов амплификации в лунки агарозного геля. Именно поэтому вся работа лаборатории, использующей ПЦР, строго регламентирована, поскольку ничтожное количество ДНК при амплификации многократно увеличивается.

Для учета результатов ПЦР применяют также гибридизационный иммуноферментный анализ с использованием специальной аппара-

туры и реактивов.

Сходна по существу с ПЦР лигазная цепная реакция (ЛЦР), в которой используется фермент лигаза, а учет результатов осуществляется с помощью дополнительной иммунолюминесцентной реакции. При этом снижена возможность контаминации, однако ЛЦР требует специальной аппаратуры, еще не выпускаемой в России.

Имеются также и другие модификации реакции амплификации нуклеиновых кислот: множественная и гнездная амплификация, SD-амплификация, ПЦР после обратной транскрипции (ОТ ПЦР). Для этих модификаций ПЦР созданы автоматические системы учета, что делает такую аппаратуру достаточно дорогой.

Одним из последних методов амплификации нуклеиновых кислот по времени разработки и внедрения является ПЦР в реальном времени (Real-time PCR). Существуют тест-системы для качественного и количественного определения ДНК *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Gardnerella vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Candida albicans*, *Trichomonas vaginalis*, *Cytomegalovirus*, вирусов гепатита В и С. Система iCycler iQ фирмы Bio Rad состоит из амплификатора и оптического модуля. Оптический модуль осуществляет динамическое измерение флуоресценции, генерируемой флюорофорами — либо интеркалирующими (SYBR-green I), либо пришитыми к зондам. Увеличение флуоресценции за счет накопления продуктов амплификации отображается на дисплее прибора в конце каждого цикла. Автоматическая регистрация, математический анализ, интерпретация полученных результатов с возможностью выражения количества копий ДНК в геном/эквивалентах или в метрических единицах повышают объективность оценки, обеспечивают воспроизводимость реакции. Исключается необходимость проведения пост-ПЦР этапов, таких как электрофорез или гибридизационный иммуноферментный анализ. Резко снижается риск контаминации, ускоряется получение результатов, что существенно при анализе большого числа материалов. Существует возможность одновременного использования нескольких флюорохромов и, следовательно, нескольких ДНК-зондов для одновременного обнаружения ДНК-мишеней в одной пробе: либо нескольких генотипов одного микроорганизма, либо генотипов разных микроорганизмов.

Весьма важно, что *Real-time PCR* обеспечивает точную оценку числа копий ДНК, так как присутствующее в пробе количество ДНК оценивается по началу логарифмической фазы реакции, а не по количеству продуктов амплификации в конце реакции. *Real-time PCR* незаме-

нима при определении эффективности лечения гепатитов, СПИДа, ряда других инфекций.

Поскольку увеличение флюоресценции может быть связано как с накоплением амплифицированного специфического продукта, так в ряде случаев и с накоплением неспецифических субстратов (праймеры-димеры, шмеры), для получения истинных результатов производят дополнительный анализ полученных ампликонов с помощью построения кривых плавления (*melting curves*). После окончания ПЦР реакционную смесь нагревают и непрерывно измеряют (автоматически) флюоресценцию. При достижении точки плавления продукта амплификации флюоресценция резко снижается. Точки плавления ДНК разных видов микроорганизмов различны, таким образом кривые плавления подтверждают данные флюоресценции. Полная автоматизация всего процесса реакции ведет к значительному ускорению и увеличению точности исследования. Так, например, за 70–120 минут можно определить количество вируса гепатита В в сыворотке крови больных [8].

В диагностике уrogenитального хламидиоза давно и в широких масштабах применяется традиционная модель постановки ПЦР, которая с 1989 года оценена как высоко специфический метод распознавания *Chlamydia trachomatis* [13]. ПЦР в реальном времени для выявления *C. trachomatis* стала возможной относительно недавно [1]. В ней используется флюоресцент интеркалирующий зонд SYBR Green 1, что делает метод относительно недорогим. Праймеры и дезоксирибонуклеозидфосфаты отделены от остальных компонентов ПЦР-смеси парафиновой прослойкой, что обеспечивает проведение ПЦР с «горячим стартом».

Амплификацию и детекцию флюоресценции проводят с помощью прибора «iCycler iQ» (Bio-Rad США), после окончания ПЦР анализируются кривые плавления ДНК. Опыты показали, что ПЦР в реальном времени снижает время проведения анализа, исключает риск контаминации, снимает проблему субъективной оценки, которая возможна при детекции с помощью электрофореза. Важно также цифровое выражение полученных данных.

Микроорганизмы, которые при определенных условиях могут приводить к патологическим процессам, так называемые условно патогенные микробы, обычно вызывают воспалительный процесс при высокой их концентрации. Традиционная ПЦР — реакция качественная, количество реагирующей ДНК остается неизвестным. Это в первую очередь относится к генитальным микоплазмам (*Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma genitalium*), которые в небольших количествах в норме обитают на слизистых гениталий здо-

ровых людей. ПЦР, осуществляемая в реальном времени, позволяет установить начальные значения кинетики ДНК и, следовательно, количество микроорганизмов. Уже появились исследования по выяснению роли *Mycoplasma genitalium* при уретритах с помощью *Real-time PCR*. Установлена более высокая концентрация *Mycoplasma genitalium* в моче у мужчин с уретритом, хотя низкие концентрации выявлены при отсутствии симптомов заболевания [16].

Количественное определение ДНК возбудителя важно также при изучении процесса, обусловленного и другими условно патогенными микроорганизмами — обитателями слизистых оболочек уrogenиталий, а также при бессимптомном течении латентных и персистирующих инфекций, например генитального хламидиоза. При сравнении результатов ПЦР с помощью тест-системы «АмплиСенс Chlamydia trachomatis» (электрофоретический метод детекции) и с помощью тест-системы для *Real-time PCR* совпадение результатов наблюдалось в 100%, но процесс учета в *Real-time PCR* происходил в автоматическом режиме с цифровым выражением полученных данных [1].

Среди вирусных генитальных инфекций наибольшее внимание уделяется цитомегалии. Количество ДНК цитомегаловируса в цельной крови и в плазме у пациентов с ВИЧ-инфекцией служит диагностическим признаком текущей цитомегалии. Критический уровень концентрации ДНК в цельной крови равен 3×10^3 копий в 1 мл, в плазме крови — 10^3 копий/мл. Эти концентрации ДНК цитомегаловируса коррелируют с наличием доказанного заболевания [2]. Для акушерства особый интерес представляет цитомегаловирусная инфекция, передаваемая от матери плоду. Количество ДНК в околоплодных водах у женщин с первичной цитомегаловирусной инфекцией, установленной с помощью серологических реакций (сероконверсия специфических IgG-антител, наличие IgM-антител и низкая avidность IgG-антител), коррелировало с исходом беременности и состоянием плода. Количество ДНК вируса цитомегалии было самым высоким в тех случаях, когда ультразвуковое исследование показало значительные патологические изменения у плода. Оно было равно $2,8 \times 10^5$ генэквивалент/мл [7]. Беременность у этих женщин была искусственно прервана. При нормальном течении беременности и отсутствии патологических изменений у плода по данным УЗИ беременность протекала нормально, закончилась родами, новорожденные дети не имели признаков цитомегалии. Количество ДНК вируса цитомегалии было низким и отличалось существенно от концентрации ДНК в околоплодных водах женщин, беременность которых пришлось прервать ($p=0,014$). Количе-

ственная ПЦР при исследовании околоплодных вод помогает различать инфекцию от заболевания плода [11]. Гепатит у новорожденных детей может быть обусловлен цитомегаловирусом. Применение Real-time PCR для определения количества вируса в крови больных гепатитом новорожденных детей показало наличие ДНК цитомегаловируса. Количество копий ДНК снижалось параллельно с нормализацией уровня аланинтрансаминазы [5].

Вторая вирусная инфекция, передаваемая вертикально от матери плоду, обусловлена герпетическими вирусами 1-го и 2-го типов.

При неонатальной герпетической инфекции определяли число копий ДНК в сыворотке и спинномозговой жидкости. С помощью Real-time PCR при диссеминированной инфекции установлены высокие уровни ДНК герпесвируса в сыворотке крови, при поражении головного мозга — высокий уровень ДНК вируса в спинномозговой жидкости. При тяжелейшем течении инфекционного процесса у новорожденных, умерших вскоре после рождения, определен самый высокий уровень вирусной нагрузки. Вирус герпеса 2-го типа чаще поражает головной мозг, при этом выше вирусная нагрузка. Естественно, прогноз заболевания хуже при высоких цифрах вирусной нагрузки [9].

Известны трудности различения герпетических вирусов 1-го и 2-го типов. Real-time PCR в 99% случаев позволяет определить тип герпетического вируса [3] и определить чувствительность к антивирусным препаратам [14]. Real-time PCR используют также для определения шестого типа герпетического вируса в слюне и лимфатических узлах [4].

Real-time PCR применима также для количественного определения ДНК *Toxoplasma gondii* в крови, спинномозговой жидкости, околоплодных водах, что позволяет судить о реактивности процесса и производить мониторинг паразита в ходе терапии [10].

Подводя итог изложенным материалам, можно с уверенностью сказать, что молекулярно-биологические методы диагностики инфекционных заболеваний нашли свое место и прочно лидируют среди всех других методов установления этиологического диагноза заболевания.

Развитие и совершенствование автоматических приборов не только сокращают число ручных манипуляций, но и обеспечивают точность диагностики и отсутствие ложно положительных результатов из-за контаминации. С этой точки зрения наиболее совершенной системой на сегодня является ПЦР в реальном времени. За исключением выделения ДНК из исследуемого образца, методика полностью автоматизирована и занимает всего 120 минут. В клинических условиях она полезна как для определе-

ния разных стадий инфекции, так и для контроля за лечением антимикробными препаратами.

В ГУ НИИАГ им. Д. О. Отта аппаратура для Real-time PCR используется для быстрой и точной диагностики урогенитальных и неонатальных инфекций, особенно вирусной этиологии. Несмотря на высокую стоимость Real-time аппаратуры, затраченные средства на ее приобретение и эксплуатацию окупаются современным дизайном лабораторной установки, экономией площади размещения, а главное — быстротой и точностью установления диагноза и гарантией чистоты опыта и отсутствия контаминации.

Литература

1. Екимов А. Н., Шупулин Г. А. Выявление Chlamydia trachomatis методом ПЦР в режиме реального времени // Генодиагностика инфекционных болезней.— Сб. тез. 4-й Всероссийской научно-практической конференции.— М., 2002.— С. 176—180.
2. Atsuh Y., Shigemi H., Takafumi F. et al. Diagnosis and monitoring of human Cytomegalovirus diseases in patients with human immunodeficiency virus infection by use of a Real-Time PCR assay // Clin. Infect. Dis.— 2001.— Vol. 33.— P. 1756—1761.
3. Burrows J., Nitshe A., Bayly B. et al. Detection and subtyping of Herpes simplex virus in clinical samples by Light Cycler PCR, enzyme immunoassay and cell culture // BMC microbiology [electronic resource].— 2002.— Vol. 2(1).— P. 12.
4. Collot S., Petit B., Bordessoule D. et al. Real-time PCR for quantification of human herpesvirus 6 DNA from lymphnodes and saliva // J. Clin. Microbiol.— 2002.— Vol. 40 (7).— P. 2445—2451.
5. Funato T., Satou N., Abukawa D. et al. Quantitative evaluation of Cytomegalovirus DNA in infantile hepatitis // J. Viral Hepat.— 2001.— Vol. 8(3).— P. 217—222.
6. Gerard H. E., Krauße-Opatz B., Wong Z. et al. Expression of Chlamydia trachomatis genes encoding products required for DNA synthesis and cell division during active versus persistent infection // Molecular Microbiol.— 2001.— Vol. 41.— P. 731—741.
7. Gouarin S., Gautta E., Vabret A. et al. Real-time PCR quantification of human Cytomegalovirus DNA in amniotic fluid samples from mother with primary infection // J. Clin. Microbiol.— 2002.— Vol. 40 (5).— P. 1769—1772.
8. Jardi R., Rodriguez E., Buti M. et al. Quantitative detection of hepatitis B virus DNA in serum by a new rapid real-time fluorescence per assay // J. Viral Hepatitis.— 2001.— Vol. 8.— Issue 6.— P. 465—467.
9. Kimura H., Futamura M., Ito Y. et al. Quantitation of virus load in neonatal herpes simplex virus infection and comparison between type 1 and type 2 // J. Med. Virol.— 2002.— Vol. 67.— N 3.— P. 349—53.
10. Kupflerschmidt O., Krieger D., Held T.K. et al. Quantitative detection of Toxoplasma gondii DNA in humans fluids by Taq man polymerase chain reaction // Clin. Microbiol. Infect.— 2001.— Vol. 7.— P. 120—124.
11. Maine C. T., Lazzarotto T., Landin M. P. New development in the diagnosis maternal and congenital CMV infection // Exp. Rev. Mol. Diagn.— 2001.— Vol. 1 (1).— P. 19—20.
12. Meselson M., Stahl F. W. The replication of DNA in Escherichia coli // Proc. Natl. Acad. Sci. USA.— 1958.— Vol. 44.— P. 671—82.

13. *Pollard D. R., Tyler S. D., Ng. C. W., Rozee K. P.* A polymerase chain reaction (PCR) protocol for specific detection of *Chlamydia* spp // *Mol. Cell Probes.*—1989.— Vol. 3.— P. 383–389.
14. *Stronsky R., Van Loon A. M., Polman M., Schuurman R.* Application of real-time PCR for determination of antiviral drug susceptibility of Herpes simplex virus // *Antimicrobial agents and chemotherapy.*—2002.— Vol. 46 (9).— P. 2943–2947.
15. *Unger E. R., Budgeon Z. R., Meerson D., Brigati D. Y.* Viral diagnosis by in situ hybridization: description of a rapid simplified colorimetric method // *Amer. J. Surg. Pathol.*— 1986.— Vol. 10.— P. 1–8.
16. *Yoshida T., Deduci T., Ito M. et al.* Quantitative detection of *Mycoplasma genitalium* from first pass urine of men with urethritis and asymptomatic men by real-time PCR // *J. Clin. Microbiol.*— 2002.— Vol. 40(4).— P. 1451–1455.

ADVANCED METHODS FOR MOLECULAR-BIOLOGICAL DIAGNOSTICS OF GENITAL INFECTIONS

Bashmakova M. A.,
Savitcheva A. M.

■ At present to diagnose infectious diseases new achievements of molecular biology are more often used equally with classic cultural methods. The article briefly presents the base of molecular-biological diagnostics of infections and the use of nucleic acids amplification with different arrangements of polymerase chain reaction including that being performed in real time. Examples of quantitative determination of DNA of microorganisms actual for obstetrics and neonatology.

■ **Key words:** gen-diagnostics, genital infections, DNA probes, PCR, Real-time PCR



Радзинский В. Е.

Кафедра акушерства и гинекологии
Российского университета дружбы
народов, Москва

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ФИТОТЕРАПИИ В АКУШЕРСТВЕ И ПЕРИНАТОЛОГИИ

■ Новые технологии в фитотерапии дают хороший результат в длительном лечении беременных женщин с экстрагенитальными заболеваниями, гестозом, гипотрофией и гипоксией плода.

■ Ключевые слова: беременность, экстрагенитальные заболевания, фитотерапия

Современная фитотерапия переживает очередной этап бурного развития, что во многом обусловлено разработкой и внедрением новых технологий экстрагирования, а главное, дозирования лекарственных растений. Благодаря этим технологиям к неоспоримым преимуществам фитотерапии присоединились такие, как способы экстрагирования с гарантированным содержанием действующих веществ, точная дозировка, длительное хранение и удобство употребления. Не требуя от пациентов самостоятельного приготовления в домашних условиях, расфасованные в капсулы и таблетки, традиционные и хорошо известные врачам целебные растения заняли должное место в профилактической и лечебной деятельности врачей мирового сообщества.

История использования растений в качестве лечебных средств начинается с глубокой древности. Археологические находки свидетельствуют о том, что каждой цивилизации, начиная с шумерской (3000 лет до н.э.), соответствовали определенные каноны использования растений с лечебной целью. Многие исследования древности не утратили своего значения до настоящего времени. Более того, интерес к фитотерапии прошлых веков растет.

Благодаря достижениям химии действующие вещества многих растений были выделены в чистом виде и получили широкое применение в медицине. Однако, как показывает практика, фармакологическое действие препарата лекарственного растения отличается от действия выделенного из него вещества, различен и их химизм. Опыт применения лекарственных растений свидетельствует о том, что весь комплекс соединений, находящихся в них, оказывает более разностороннее действие, чем отдельные компоненты, потенцирующие действие друг друга. Вместе с тем, объективно оценивая предлагавшиеся фитосборы, следует сказать что даже при большой эффективности применение многих из них было ограничено тремя главными причинами: сложностью приготовления в домашних условиях отваров и настоев, краткосрочностью хранения и трудностями дозировки.

В результате прогресса экологии как науки и признания мировым сообществом необходимости экологически чистых технологий не только в промышленности и сельском хозяйстве, но и во всех сферах человеческой деятельности, ученые возобновили поиски дифференцированных подходов к использованию синтезированных и натуральных продуктов в качестве лекарств. В настоящее время благодаря новым технологиям классическая фитотерапия переживает свое второе рождение. К началу века открылись новые возможности использования широко известных и доказавших свою эффективность традиционных лекарственных растений в новых технологических формах на научно обоснованных направлениях.

Около 40% всех лекарств Государственной фармакопеи РФ (X издание) и фармакопей других стран составляют растительные лекарственные средства. Сравнивая эту ситуацию с мировыми тенденциями, можно отметить, что во всем мире наблюдается «ренессанс» фитотерапии, завоевавшей себе множество сторонников практически повсеместно и прежде всего в развитых странах. Особенно быстрыми темпами натурология развивается в США, где до 1990-х годов первенство в конкурентной борьбе держали фармацевтические фирмы, производящие «химические» лекарства, которые занимали в Фармакопее до 80%.

Разобщенность и известная конкуренция между фармацевтическими фирмами и компаниями, производящими из лекарственных растений биологически активные добавки (БАД), к настоящему времени в основном преодолены. Лекарственные растения и средства из них жестко регламентированы двумя правительственными документами: Реестром лекарственных средств и Реестром биологически активных добавок РФ. Благодаря новому направлению в деятельности фармацевтических фирм — фитонирингу — селекция, выращивание лекарственных растений и изготовление стандартизированных лекарственных препаратов концентрируются у одного производителя (Бионорика АГ, Германия). Однако в ближайшем десятилетии и само лекарственное сырье, и БАД, и фитопрепараты будут сосуществовать. Поэтому главное для врача — иметь представление о реальных возможностях фитотерапии, ее преимуществах и недостатках.

Преимущество препаратов из лекарственных растений в том, что при их употреблении в организм человека поступает целый комплекс родственных ему биологически активных соединений. Созданные на основе лекарственных растений препараты влияют на организм мягче, чем синтетические, лучше переносятся, значительно реже вызывают побочные аллергические реакции.

Многогранность действия лекарственных растительных средств и безопасность их применения делают фитотерапию незаменимой в акушерстве и перинатологии, где принципиальным вопросом является безвредность для плода при весьма большой продолжительности лечения, а также получение нескольких эффектов от минимального количества средств.

В подавляющем большинстве случаев организм беременной и плод нуждаются не в интенсивной терапии, а лишь в профилактике нарушений адаптационно-гомеостатических реакций фетоплацентарной системы. Тем более необходима подобная профилактика на фоне лечения осложнений беременности и развития фетоплацентарной недостаточности, при риске перинатального инфицирования.

Почти все осложнения беременности обусловлены или сопровождаются гипоксическими состояниями организма. К их возникновению и развитию приводит большинство экстрагенитальных и инфекционных заболеваний. В «гипоксический синдром» реализуются все структурно-функциональные нарушения фетоплацентарной системы. Это обуславливает целесообразность профилактического и лечебного применения лекарственных растений с антиоксидантным, антигипоксантным действием.

Антиоксидантные свойства ряда лекарственных растений в значительной степени обусловлены присутствием в их составе флавоноидов, среди которых самыми важными являются проантоцианиды.

Проантоцианиды имеют широкий спектр фармакологической активности: они способны связывать оксиды и свободные радикалы, увеличивать внутриклеточное содержание витамина С, снижать проницаемость и ломкость капилляров. Проантоцианиды препятствуют расщеплению коллагена ферментами, выделяемыми лейкоцитами и микробами во время воспаления, противодействуя расщеплению и синтезу гистамина, серинпротеазы, простагландинов и лейкотриенов.

Исследования, посвященные антиоксидантным свойствам и механизмам действия проантоцианидов, показали их способность связывать свободные радикалы гидроксильных групп, подавлять синтез липидных перекисей, значительно замедлять процесс перекисидации липидов, связываться со свободными молекулами железа, таким образом препятствуя иницированной железом перекисидации липидов, препятствовать образованию свободных радикалов, ингибируя ксантиноксидазу.

Основными источниками проантоцианидов являются экстракты из виноградных косточек (92–95% процианидных олигомеров — ПЦО) и коры приморской сосны (80–85% ПЦО).

Флавоноиды называют «натуральными биологическими модификаторами реакции» из-за их способности изменять реакцию организма на другие вещества. Об этом говорят их противовоспалительные, антиаллергические, антивирусные и антиканцерогенные свойства. Антиоксидантные свойства флавоноидов имеют более широкий спектр, чем у таких антиоксидантов, как витамины С и Е, селен и цинк.

Антиоксидантными свойствами обладают черника обыкновенная, чертополох молочный, солодка голая, чай зеленый, гинкго билоба, ункаррия волосистая (кошачий коготь), эхинацея пурпурная, томаты, а также растения, содержащие большое количество витамина С (шиповник, клюква, цитрусовые и др.).

Свойствами антигипоксантов обладают, например, витамин Е, β-каротин, полиненасы-

ценные жирные кислоты. Так, семена примулы вечерней (растение из семейства кипрейных) содержат масло, которое, подобно маслам из семян сафлора и подсолнечника, представ-

ляет ценный источник полиненасыщенных жиров — γ -линоленовой кислоты.

В настоящее время особый интерес вызывают некоторые представители класса биофлаво-

Таблица

Основные лекарственно-растительные БАД, применяемые в акушерстве и перинатологии

БАД	Названия растений, входящих в состав
Антиоксиданты	
Экстракт черники	Черника обыкновенная
Экстракт виноградных зерен	Виноград культурный
Ультраантиоксидантная формула	Капуста брокколи, пшеница, морковь посевная
Антигипоксанты	
Витамин Е	
Бета-каротин	
Масло примулы вечерней	Примула вечерняя
Прогестеронмодулирующие	
Витамин Е	Соя (масло, сумма токоферолов)
Миграфин	Пиретрум девичий
Масло примулы вечерней	Примула вечерняя
Кортикостероидомодулирующие	
Корень солодки	Солодка голая
Бромэнзим	Юкка
Фитогепасан	Солодка голая
Нормализующие микробиocenоз фитоантибиотики	
Чеснок	Чеснок
Дамиана	Дамиана раскидистая
Антидиарин	Ромашка аптечная, зверобой продырявленный, календула лекарственная, солодка голая
Биовитим	Чеснок, ункарция волосистая, эхинацея пурпурная, клевер красный, желтокорень канадский, астрагал шерстистоцветковый, родиола розовая
Черный орех	Орех черный
Индукторы интерферона	
Кошачий коготь	Ункарция волосистая
Эхинацея	Эхинацея пурпурная
Эубиотики	
Ацидофилус	Микробиологические концентраты на фруктоолигосахаридной основе
Флоралдофилус	Микробиологические концентраты на фруктоолигосахаридной основе
Иммунокорректоры, иммуностимуляторы	
Чеснок	Чеснок
Эхинацея	Эхинацея пурпурная
Иммуномодуляторы	
Кошачий коготь	Ункарция волосистая
Люцерна	Люцерна
По д'Арко	Лапачо
Корень солодки	Солодка голая
Энерговит	Женьшень, физалис солнечнолистный
Бета-каротин	

ноидов, проявляющие гормоноподобное действие, а именно эстрогенные свойства (отсюда их название — фитоэстрогены).

Фитоэстрогены содержатся в растениях (клопогон кистевидный (цимицифуга), клевер красный, солодка голая, соя, люцерна, витекс священный, дягиль лекарственный и др.) и грибах в чистом виде или в качестве предшественников соединений с эстрогенной активностью. Созданные на базе этих растений препараты воздействуют на эстрогеновые рецепторы головного мозга, гранулезной оболочки яичников, аорты, печени и костей. Помимо эстрогенных эффектов препараты из этих растений обладают допаминергической активностью.

К растениям, оказывающим стероидное действие, относятся: солодка голая, володушка серповидная, юкка. Так, благодаря содержанию стероидных сапонинов юкка способствует восстановлению целостности соединительных тканей кожи, связок и суставов, оказывает противовоспалительное действие.

Пример многопланового действия лекарственных растений на организм — солодка голая. В ее состав входят тритерпеновые сапонины (2–15%), включая глицирризиновую и глицирретиновую кислоты, флавоноиды, а также большое количество магния, кремния и натрия.

Сочетание глицирретина и изофлавонов позволяет осуществлять регулирующее воздействие на уровень эстрогенов в организме: при избытке эстрогенов их производство подавляется глицирретином, а при их недостатке изофлавоновые структуры, оказывающие эстрогеноподобное действие, стимулируют производство эстрогенов. Глицирризин и глицирретин подавляют активность 5- β -редуктазы — фермента, разрушающего кортизол, альдостерон и прогестерон. Кроме того, солодка стимулирует гормональную функцию надпочечников.

Глицирризин и глицирретиновая кислота стимулируют выработку организмом интерферона. Кроме того, глицирризин подавляет синтез некоторых ДНК и РНК вирусов в клеточных культурах. В опытах *in vitro* солодка показала антимикробное действие в отношении *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus mutans*, *Mycobacterium smegmatis* и *Candida albicans*.

Флавоноиды солодки являются мощными антиоксидантами.

Таким образом, препараты, содержащие корень солодки, оказывают кортикостероидоподобное, иммуномодулирующее, противовоспалительное действие и могут применяться для предгравидарной подготовки, во время беременности, позволяя снизить дозу назначенных кортикостероидов.

Индуктором образования прогестерона яв-

ляется сумма токоферолов. Витамин Е, полученный из высококачественного растительного сырья, представляет собой смесь токоферолов (а не только α -токоферол), аналогичную по составу витамину Е, содержащемуся в пищевых продуктах. Кроме того, он принимает участие в обмене селена, который, будучи антиоксидантом, обеспечивает защиту клеточных мембран от разрушающего действия свободных радикалов.

Витамин Е защищает липиды клеточных мембран от окисления, в том числе и в клетках плаценты, а также улучшает реологические свойства крови и микроциркуляцию в плаценте. Кроме того, улучшая микроциркуляцию в сосудах яичников, витамин Е способствует нормализации выработки яичниковых гормонов. Назначение витамина Е в количестве 400 МЕ в сутки в ранние сроки беременности позволило сохранить беременность у подавляющего большинства женщин, а включение его в комплекс мероприятий по профилактике и лечению плацентарной недостаточности — улучшить состояние плода и новорожденного.

Добиться основной цели в решении актуальной проблемы «диабет и беременность» — нормогликемии — при уменьшении приема инсулина и производных сульфаниламидов также можно с помощью растительных лекарственных средств. Так, джимнема лесная нормализует обмен углеводов, регулирует уровень сахара в крови, поддерживает образование инсулина, препятствуя развитию сахарного диабета. Экстракт стевии является натуральным заменителем сахара, поэтому его применение целесообразно беременным, которым рекомендовано ограничение сахара. Употребление его при диабете препятствует развитию гипогликемических и гипергликемических состояний и позволяет снизить дозу инсулина.

Решение одной из проблем современного акушерства и перинатологии — профилактики и лечения инфекционно-воспалительных заболеваний роженицы, плода и новорожденного — основано на комплексном применении средств, нормализующих микробиоценоз, и иммуномодуляторов.

Лекарственные растительные средства, нормализующие микробиоценоз, можно разделить на следующие группы: фитоантибиотики (например, чеснок, дамиана раскидистая и др.), противомикотические средства (лапачо (по д'Арко), грейпфрут), индукторы интерферона (ункария волосистая, эхинацея), зубиотики (микробиологические концентраты на фрукто-олигосахаридной основе).

Лекарственные растительные средства преимущественно с иммуномодулирующим действием являются незаменимым компонентом в лечении воспалительных заболеваний ге-

ниталий и при нарушениях гормонального гомеостаза.

Одно из самых эффективных растительных средств по воздействию на иммунитет — ункария волосистая (кошачий коготь). Оказывая действие на уровне клеточного иммунитета, это растение обладает выраженными иммуномодулирующими свойствами. Иммуномодулирующее действие оказывают также такие растения, как астрагал шерстистоцветковый, клевер красный, люцерна, лапacho (по д'Арко), солодка голая.

Эхинацея пурпурная — иммуностимулятор; она стимулирует как клеточный, так и гуморальный иммунитет (водорастворимые полисахариды стимулируют клеточную иммунную систему, а жирорастворимые компоненты усиливают фагоцитоз).

Неблагоприятная экологическая обстановка, нерациональная антибиотикотерапия являются причинами нарушения микроэкологии организма и в первую очередь желудочно-кишечного и генитального тракта.

Нарушение микробиоценоза кишечника протекает согласно общим закономерностям. В результате снижения количественного содержания эндогенной анаэробной флоры (бифидо- и лактобактерий), участвующей в обеспечении колонизационной резистентности кишечника, нарушается контроль за количественным и качественным составом всей микрофлоры, что проявляется в повышенном содержании лактозонегативных и гемолитических кишечных палочек, доминировании патогенных и условно-патогенных энтеробактерий, стафилококков, дрожжеподобных грибов и грибов рода *Candida*.

Отсутствие лактобактерий — одной из главных причин инфекционно-воспалительных заболеваний женских половых органов. Лактобактерии, способствуя образованию во влагалище молочной кислоты, оказывают непосредственное бактерицидное и фунгицидное действие и являются иммуномодуляторами, обеспечивающими местную иммунорезистентность. Они предохраняют слизистую оболочку от внедрения патогенной микрофлоры, препятствуют росту некоторых микроорганизмов, вытесняя их и лишая питательной среды.

Бифидобактерии, способствуя созданию кислой среды, также препятствуют размножению патогенной, гнилостной, газообразующей микрофлоры. Бифидобактерии участвуют в формировании иммунологической резистентности, они стимулируют синтез иммуноглобулинов, повышают активность лизоцима и способствуют уменьшению проницаемости сосудов тканевых барьеров для токсических продуктов патогенных микроорганизмов. Кроме того, они принимают участие в пищеварении

и всасывании витаминов группы В, фолиевой кислоты, незаменимых аминокислот.

Исследования Ленцнера, проведенные в 1989 году, показали, что эффективность лечения кольпита обусловлена, прежде всего, восстановлением нормального микробиоценоза кишечника.

Для восстановления нормального микробиоценоза желудочно-кишечного и генитального тракта используются микробиологические концентраты на фруктоолигосахаридной основе, например, «Флоралдофилус», содержащий в своем составе комплекс живых бактерий 54109 микроорганизмов: *Lactobacillus acidophilus* 40%, *Bifidobacterium bifidum* 20%, *Bifidobacterium longum* 20%, *Lactobacillus bulgarius* 10%, *Streptococcus thermophilus* 10%.

Проведенные нами исследования показали его высокую эффективность в лечении невоспалительных (вагиноз) и воспалительных заболеваний гениталий, в ликвидации последствий нерациональной антибиотикотерапии, для стимуляции местного иммунитета при вирусных поражениях гениталий. Использование подобных концентратов лактофлоры целесообразно во всех случаях, когда необходима коррекция микробиоценоза полового тракта, особенно перед родами, для восстановления зубиоза после лечения послеродовых инфекционных воспалительных заболеваний. Отсутствие молочной основы позволяет применять «Флоралдофилус» и при микотических поражениях влагалища, так как нет эффекта «створаживания».

В настоящее время существуют различные подходы к лечению бактериального вагиноза и кольпита. Проведенные исследования протективного действия монофитопрепаратов показали, что максимальное противогрибковое действие оказывают препараты чеснока; под влиянием препаратов лапacho рост грибов *Candida* только замедляется. *S. aureus* оказался чувствительным ко всем препаратам, обладающим антимикробными свойствами, однако наиболее сильное действие оказывали средства, содержащие чеснок и дамиану раскидистую.

Использование перечисленных препаратов при лечении бактериального вагиноза позволило увеличить количество лактобактерий с 24,3 до 74,8%, а при лечении кольпита — с 14,7 до 68,5%.

В настоящее время в арсенале врачей акушеров-гинекологов имеется достаточное количество средств растительного происхождения для эффективного лечения различных патологических состояний репродуктивной системы женщины. Благодаря новым технологиям переработки лекарственного растительного сырья, созданию БАД и разработке комплексных программ их применения появились новые возможности использования лекарственных

растений, которые позволяют существенно улучшить результаты антенатального воздействия на мать и плод и решить основные задачи перинатальной медицины: нормализацию обмена веществ в системе мать—плацента—плод и микробиоценоза родовых путей матери.

Разработкой рецептуры биологически активных добавок к пище, а также анализом результатов клинических испытаний занимаются сотрудники кафедр акушерства и гинекологии с курсом перинатологии (зав. кафедрой, д-р мед. наук, проф. В.Е. Радзинский) и клинической нутрициологии (зав. кафедрой, д-р мед. наук, проф. С.В. Орлова) Российского университета дружбы народов.

Ниже приводятся основные лекарственно-растительные БАД, применяемые в акушерстве и перинатологии.

Литература

1. *Бабов К. Д., Богданов М. М. и др.* Немедикаментозное лечение в клинике внутренних болезней // К.: Здоров'я, 1995.— 528 с.
2. *Вульф Е. В., Малеева О. Ф.* Мировые ресурсы полезных растений // Л.: Наука, 1969.
3. Государственная фармакопея СССР. М.: Медицина, 1990.— Изд. XI.— Т. 2.
4. *Михайленко Е. Т., Радзинский В. Е., Захаров К. А.* Лекарственные растения в акушерстве и гинекологии // 2-е издание, переработанное и дополненное.— К.: Здоров'я, 1992.— 202 с.
5. *Орлова С. В.* Энциклопедия биологически активных добавок к пище // 1998.
6. *Радзинский В. Е., Аннаев Х. А., Аннаева О. А.* Лекарственные растения Туркменистана в акушерстве, гинекологии и педиатрии // Ашгабат, 1994.— 175 с.
7. *Радзинский В. Е.* Биологически активные добавки в лечении гинекологических заболеваний: Справочное пособие для врачей // М., 1996.— 41 с.
8. *Радзинский В. Е.* Биологически активные добавки в акушерстве, перинатологии и гинекологии // М., 1997.— 130 с.
9. *Радзинский В. Е.* Биологически активные добавки при беременности: Справочное пособие для врачей // М., 1996.— 63 с.
10. *Фулдер С., Блэжвуд Д.* Чеснок: природный целитель // М.: Глобус, 1996.— 144 с.
11. *Barr W.*, Pyridoxine supplements in the premenstrual syndrome // Practitioner 228.— 1984.— P. 425–427.
12. *Balch, James A., Phyllis A.* Prescription for Dietary Wellness // Greenfield, IN: P.A.B. Books, Inc., 1995.
13. *Block G. et al.* Vitamin supplement use, by demographic characteristics. Am O Epidemiol 127, 1988.— P. 297–282.
14. *Brekhman I. I., Dardymov I. V.* Pharmacological investigation of glycosides from ginseng and Eleutherococcus // Lloydia 32, 1969.— P. 46–51.
15. *Burton G., Ingold K. B.* α -carotene: an unusual type lipid antioxidant, Science 224, 1984.— P. 569–573.
16. *Burton G. W., Traber M. G.* Vitamin E: Antioxidant activity, biokinetics, and bioavailability // Annu Kym Nutr 10, 1992.— P. 357–382.
17. *Dawson E., Yarris W., Powell L.* Effect of vitamin C supplementation on sperm quality of heavy smokers // FASEB J 5, 1991.— P. 915.
18. *Dawson E., Nosovitch O., Hannigan E.* Serum vitamin and selenium changes in cervical dysplasia // Fed Proc 46, 1984.— P. 612.

MODERN TECHNOLOGIES OF HERB THERAPY IN OBSTETRICS AND PERINATOLOGY

Radzinsky V. E.

■ **The summary:** New technologies in herb therapy (extractions and dosed ingredients) have good results in long treatment of pregnant women with extra genital diseases, gestoses, hypotrophia and hypoxia of fetus.

■ **Key words:** pregnancy, extra genital diseases, phytotherapy



Цвелев Ю. В., Пахомов А. А.,
Гайворонских Д. И.

ОПЕРАЦИЯ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ

Кафедра акушерства и гинекологии
им. А. Я. Красовского
Военно-медицинской академии,
Санкт-Петербург

«Мне кажется, что ничью жизнь нельзя взвешивать как какую-нибудь вещь; врачом должна быть одинаково ценима, как жизнь матери, так и жизнь плода».

А. Я. Красовский

Кесареву сечению в современном оперативном акушерстве принадлежит ведущее место. Родоразрешение путем кесарева сечения пришло на смену длительным травматичным родам с повторными стимуляциями родовой деятельности и таким операциям, как экстракция плода за тазовый конец, акушерские щипцы, вакуум-экстракция плода. В Российской Федерации частота кесарева сечения увеличилась в последние десятилетия в 3 раза и в 1995 г. составила 11%. В Петербурге по данным комитета по здравоохранению в 1995–96 гг. она составляла 12,8%, а в 2001 г. достигла 15,1%.

В этом отношении весьма показательны данные, полученные в нашей клинике и относящиеся к доантибиотическому периоду (1918–1938) — 0,42%, и периоду широкого применения антибиотиков (1947–1966) — 3,24%; частота кесарева сечения в последние годы (1995–2002) составляет 12,3%. Выразительна динамика частоты кесарева сечения по материалам родильного дома им. профессора В. Ф. Снегирева за столетие: с 1899 по 1912 г. — 0,06%; с 1924 по 1937 г. — 0,28%; с 1936 по 1945 г. — 0,56% [17]. В 1999 г. частота операции в нем составила 21,6%, в 2000 г. — 28,7%, в 2001 г. — 25,4%. В ряде клинических учреждений России в настоящее время частота выполнения операции превышает даже 30%. В Петербурге, как и в России, кесарево сечение прошло сложный путь эволюции, который содержит много поучительного.

Первым профессором повивального искусства в Петербурге был Линдеман (Andreas Lindemann), который 7 августа 1757 г. был определен преподавать акушерство в открывшейся школе по подготовке повивальных бабок. В 1755 г. в Геттингене он получил диплом доктора медицины за сочинение, названное «Медицинская диссертация о патологических родах, которые врач не может принять без рассечения живота матери или плода». Им была предпринята попытка определить показания к операции кесарева сечения, поскольку в практике «нередки случаи, когда возникает опасность для жизни ребенка и матери. Это происходит, если плод невозможно вынуть и его приходится рассекать, подвергая тем самым жизнь матери большому риску, если мы, пожертвовав ребенком, спасаем жизнь матери». «Итак, — пишет он, — в том случае, когда мать и еще живого ребенка можно спасти, сделав кесарево сечение (иначе он погибнет), необходимо, чтобы такую операцию выполнял опыт-

ный специалист, а также и сама роженица должна обладать достаточной крепостью (здоровьем), чтобы перенести такую операцию» [19]. Известно, что А. Линдеманоу кесарево сечение не выполнялось.

26 октября 1780 г. Данило Самойлович [4] защитил в Лейдене первую отечественную диссертацию, посвященную сравнению двух акушерских операций, применявшихся для родоразрешения при узком тазе у женщин: кесарево сечение и симфизиотомия. Давая оценку обоим операциям, он отметил, что во многих случаях абдоминальное родоразрешение нельзя заменить симфизиотомией и операция кесарева сечения должна иметь предпочтение. В дальнейшем было доказано, что симфизиотомия часто сопровождается тяжелыми осложнениями и большинство акушеров признало ее бесполезной операцией. Д. Самойлович в своей практике также не производил кесарево сечение.

В XVIII и в первой половине XIX века родоразрешение путем кесарева сечения было весьма редким и носило почти казуистический характер. В России первая операция кесарева сечения была сделана в 1756 г. И. Эразмусом, а вторая в 1796 г. Зоммером.

Однако Н. М. Амбодик-Максимович, который по праву считается основоположником русского акушерства и педиатрии, в своем труде «Искусство повивания, или наука о бабичьем деле» большое внимание уделил показаниям и противопоказаниям к производству «цесарской операции», описал технику ее выполнения. Истинно прогрессивным для акушерства XVIII в. представляется положение Амбодика о возможном оперативном родоразрешении не только по показаниям со стороны роженицы, но и для спасения плода «Что лучше и что благочестивее: оставить ли без всякой помощи мать и ее дитя в то время, когда есть еще надежда ко спасению обоих, либо и одного, или предпочитая нужду опасности, быть только праздным в сем случае зрителем, и сложив руки ничего не делать» [2].

В Петербурге первое кесарево сечение (на мертвой женщине) выполнил в 1852 г. профессор Медико-хирургической академии А. А. Кистер. В «Руководстве к изучению акушерской науки» (1857–1858) показаниями для операции кесарева сечения он считал смерть роженицы при живом плоде, разрыв матки в родах, опухоли костей таза. В случае скороступидной смерти роженицы он рекомендовал немедленно «приступить к цесарскому сечению», при этом обращать особое внимание на то, жив ли еще младенец или уже мертв. А. А. Кистер считал, что «самым верным признаком жизни младенца служит его сердцебиение, выслушиваемое посредством стетоскопа через брюшные

стенки. В тех случаях, где оно еще слышится, нужно как можно скорее приступить к выведению младенца наружу, потому что, здесь он находится в состоянии утопающего. Если маточное рыльце (шейка матки — *авт.*) совершенно открыто и при том таз хорош, то нужно извлечь младенца, при положении головки — щипцами, а при других положениях — посредством поворота и извлечения; но где, напротив, таз не совсем просторен, или где маточное рыльце, хотя открыто, но еще мало, в этом случае нужно извлечь младенца, смотря, где он находится — в полости живота или матки, с помощью операции брюхосечения (*laparotomia*), насильственных родов (*accouchement force*) или даже цесарского сечения» [9]. «При разрыве матки, — писал он, — помощь искусства бессильна. Но если младенец находится в полости живота и если при том жизнь его еще обнаруживается по довольно ясно слышимым сердцебиениям, тогда, как можно скорее, нужно сделать операцию *laparotomie*. Однако возможность этой операции представляется чрезвычайно редко, потому что младенец обыкновенно слишком скоро умирает, а в этом последнем случае запрещается операция».

Первое кесарево сечение в Петербурге на живой женщине произведено в 1852 г. Н. В. Этлингером [15]. Николай Васильевич Этлингер родился в Киевской губернии в 1819 г. В 1844 г. он окончил Боннский университет. Для получения практики в России сдал экзамены при Дерптском университете и получил диплом лекаря. С 1845 г. стал работать в Повивальном институте. Через три года он был назначен директором этого учреждения и прослужил на этой должности 25 лет (до 1883 г.). Он был искусным оператором. Кесарево сечение Н. В. Этлингером было выполнено 35-летней женщине (беременной в шестой раз) по поводу «заграждения таза» окаменелым плодом от бывшей когда-то внематочной беременности. Мать умерла через 36 часов после операции. Ребенок остался жив [16].

Профессором А. Я. Крассовским 2 июня 1862 г. в Медико-хирургической академии в присутствии проф. А. А. Китера, доктора Гартмана, вице-президента академии И. Т. Глебова и студентов кесарево сечение было выполнено на живой женщине (без ушивания раны матки), поэтому вскоре после операции она скончалась. Имеются данные о том, что в 1869 и 1875 гг. А. Я. Крассовский производил чревосечение и кесарево сечение на мертвых. Хотя первые операции, выполненные им на живых, окончились летально, он оставался приверженцем данной операции.

Важным этапом в развитии операции кесарева сечения считается 1876 г., когда Г. Е. Рейн в России и независимо от него Е. Рогго в Ита-

лии предложили после извлечения ребенка удалять тело матки, а культю шейки матки вшивать в рану передней брюшной стенки. Идея этого предложения заключалась в удалении источника инфекции и кровотечения. По тому времени предложение Г. Е. Рейна и Е. Рого являлось прогрессивным, так как осуществление этой операции позволило снизить материнскую летальность до 24,8% [13].

Коренное улучшение исходов кесарева сечения для матери произошло после введения в практику наложения швов на рану матки. Хотя за рубежом появление маточного шва связывают с именем Kehrer, который в 1881 г. сделал кесарево сечение с наложением на разрез матки трехэтажного шва, однако в России Штольц еще в 1776 г. выполнил кесарево сечение с последующим зашиванием матки. В 1881 г. петербургский врач А. Э. Шмидт защитил диссертацию на тему «Клинические и экспериментальные исследования о маточном шве». Зашивание матки при кесаревом сечении способствовало снижению материнской летальности до 7% и менее, а операцию стали производить не только по абсолютным, но и по относительным показаниям.

Кесарево сечение с удалением матки и придатков, после того как плод был извлечен (операция Порро), было произведено А. Я. Красовским 10 марта 1885 года, а 8 октября 1886 г. он выполнил кесарево сечение с наложением на матку двухэтажного шва. Отдавая предпочтение кесареву сечению с сохранением матки, А. Я. Красовский рекомендовал выполнять операцию Порро при заращении или значительном стенозе влагалища, инфекции тела матки с явными признаками эндометрита, беременности в рудиментарном роге, при желании женщины «...иметь живого ребенка и избавиться навсегда на будущее время от беременности». Он был глубоко убежден, что операция кесарева сечения придет на смену симфизиотомии и пуботомии, которые, как писал он, «никоим образом не могут конкурировать не только с кесаревым сечением, но даже с эмбриотомией и поэтому должны быть сданы в архив истории оперативного акушерства». Анализируя исходы и прогнозируя риск операции, А. Я. Красовский делает вывод о том, что «больше всего шансов на счастливый исход операции будет в том случае, если она производится в конце беременности или в самом начале родов, когда роженица не истощена еще родовым актом и когда не делались еще попытки окончить роды другими оперативными пособиями» [11].

Опыт проведения операции кесарева сечения он изложил в ряде статей, где описал технику операции по методу Порро и органосохраняющей операции (с наложением швов на

матку) с анализом каждого из методов при различных акушерских ситуациях для здоровья матери и ребенка. Кесареву сечению А. Я. Красовским посвящена специальная глава в последнем издании руководства «Оперативное акушерство со включением учения о неправильностях женского таза» (1889 г.). В этом труде им уделено немалое внимание прогнозу операции, особенностям приготовления к ней, послеоперационному уходу. Он подробно описал показания, выделяя безусловные (абсолютные) и условные (относительные). К абсолютным показаниям при наличии живого плода им отнесена резкая степень сужения таза (истинная конъюгата — 6 см), к относительным — умеренное сужение таза, опухоли и пороки развития матки и влагалища. Большое место в руководстве уделено вопросам антисептики и анестезии с использованием хлороформа при операции кесарева сечения.

По определению А. Я. Красовского, целью кесарева сечения на живых является спасение плода, «подвергая жизнь матери некоторой опасности в тех случаях, когда роды не могут быть окончены благоприятно через естественные родовые пути ни силами природы, ни какими-либо другими пособиями искусства. Кроме того, к кесарскому сечению прибегают и в тех случаях, в которых роды хотя и могут быть окончены помощью известных оперативных пособий, но при этом плод неизбежно погибает, а матери наносится такие повреждения, которые обуславливают не меньшую опасность для нее, чем та, которой она подвергается при кесарском сечении» [11]. А. Я. Красовский считал, что «...при кесарском сечении дело идет о спасении, если возможно, двух жизней...» и «... если со стороны здоровья беременной нет никаких противопоказаний кесарскому сечению, т. е. если есть надежда на благоприятный исход, то всегда следует выждать конца беременности и предпочесть кесарское сечение». Изучая возможности выполнения операции в интересах роженицы, он 4 июня 1891 г. впервые в России произвел кесарево сечение по поводу эклампсии. В том же году он произвел также впервые в России кесарево сечение повторно у одной и той же женщины (первый раз операцию кесарева сечения он ей сделал в 1886 г.). По данным литературы, А. Я. Красовским всего было произведено 15 кесаревых сечений.

Соответствует современным деонтологическим представлениям позиция А. Я. Красовского о необходимости получения согласия роженицы на операцию. Учитывая значительный риск при выполнении кесарского сечения, он считал важным информировать об этом родственников и беременную, ибо «скрывать от нее сопряженную с операцией опасность не

только противно самым обыкновенным правилам честности, но и бесполезно. С другой стороны, изложить ей без всяких обвиняков все угрожающие опасности — значило бы совершенно деморализовать ее. Нам кажется, что в этом случае лучше всего держаться середины; прежде всего нужно постараться изложить роженице необходимость операции таким образом, чтобы она могла совершенно проникнуться ею, затем, намекнув об опасностях, сопряженных с операцией, в то же время выставить в выгодном свете все шансы на спасение ее и ребенка... Как бы то ни было, к такой операции, как кесарское сечение, должно приступать, только получив на то полное согласие со стороны роженицы. Она, и только она одна, может располагать своей жизнью. Исключение из этого коренного правила составляют только те случаи, в которых роженица находится в состоянии невменяемости вследствие психоза или потери сознания» [11].

Одним из первых в России, сумевшим оценить значение кесарева сечения для снижения детской смертности и отстаивавшим право выполнения операции с этой целью, был профессор А. И. Лебедев. Именно он первым в России произвел 03.10.1886 г. в Военно-медицинской академии кесарево сечение по относительным показаниям — в интересах плода. Позже он писал, что «при абсолютном показании акушер находит полное оправдание своим действиям даже и тогда, когда ему удается спасти только одну из двух жизней. Совершенно иное дело при постановке относительного показания: здесь, для полного успеха операции, требуется извлечь живой плод и обеспечить выздоровление матери. Но если операция закончится извлечением мертвого плода, то даже и при благоприятном ее исходе для матери акушер будет обвинен, по меньшей мере, в легкомысленной постановке показаний, хотя бы научно поступал совершенно правильно» [12]. А. И. Лебедев считал, что кесарево сечение представляет в акушерстве «идеал хирургической операции», поскольку позволяет «окончить роды благополучно для плода и матери, не нанося никакого ущерба детородной способности...»

Много внимания отдавал усовершенствованию оперативной техники в акушерстве профессор Д. О. Отт. Известно, что с 1852 г., когда Н. В. Этлингер выполнил в Повивальном институте первое кесарево сечение, и до 1883 г. частота операций составляла в этом лечебном учреждении 0,013%. В период с 1883 по 1893 гг. (к моменту прихода в институт Д. О. Отта) было произведено 10 кесаревых сечений на 5614 родов (0,17%), при этом уровень материнской смертности достигал 40%. В этот период кесарево сечение производилось только при выра-

женном сужении таза, приближавшегося к абсолютному. В начале XX века материнская летальность после классического кесарева сечения установилась в пределах 6–10%. Выяснилось, что несмотря на усовершенствованный маточный шов, операция давала высокий процент летальности в инфицированных случаях с длительным безводным периодом. Д. О. Отт был первым в России, произведшим в 1888 г. операцию Порро с благоприятным исходом для матери и для плода [5]. Учитывая успехи оперативной техники, Д. О. Отт в 20-е годы XX века высказался за расширение показаний к кесареву сечению, включив в их число предложение плаценты, относительные сужения таза, патологические вставления плода («О новых веяниях в акушерстве», 1924 г.).

Сторонником кесарева сечения при эклампсии был профессор К. К. Скробанский, считавший, что высокая материнская летальность при оперативном родоразрешении была связана с тем, что обычно оперировали больных только с наиболее тяжелыми формами эклампсии, а консервативное лечение применялось при более легком течении заболевания. Он же указывал на принципиальную возможность кесарева сечения при инфицированных родах. Так, в 1935 г. он писал, что причину успеха кесарева сечения при наличии потенциальной или клинически выраженной инфекции в родах он видит «в совершенствовании оперативной техники, в тщательности соединения рассеченных тканей, создающих наилучшие условия для быстрого заживления ран и восстановления нормального функционирования их, в том числе и для быстрой ликвидации инфекции, которая не может не попасть в рану даже при самом идеальном оперировании. Особо важное значение имеет перенесение разреза из тела матки на ее истмическую часть». Это предположение К. К. Скробанского в последующем оправдалось.

По сборной статистике Г. А. Бакшта [3], в 30-х годах в СССР материнская летальность после абдоминального родоразрешения была равна 5,8%. Разработка и широкое внедрение в 60-е годы в акушерскую практику таких крупных достижений медицины, как переливание крови, антибиотиков, эффективных методов анестезии, улучшение техники операции позволили значительно снизить материнскую летальность. Так, по данным А. С. Слепых [13], на 1160 кесаревых сечений материнская летальность имела место в 12 случаях (1%). В 70-е годы в СССР материнская смертность составляла 0,36% [8].

Полезными руководствами и пособиями для практической деятельности акушеров-гинекологов стали монографии А. С. Слепых «Абдоминальное кесарево сечение в современном

акушерстве» (1968 г.) и «Абдоминальное родоразрешение» (1986 г.). Он считал, что «к производству кесарева сечения надо относиться как к серьезной операции, требующей понимания и идеального выполнения всех ее этапов, что доступно только квалифицированному акушеру-гинекологу. Кесарево сечение нельзя сравнивать с типичными гинекологическими операциями. Во многих случаях оно является искусственным вмешательством в родовой акт во избежание мертворождаемости. Поэтому операция кесарева сечения должна быть произведена *lege artis*, чтобы причинить возможно меньший вред матери».

А. С. Слепых пришел к заключению о преимуществе выполнения поперечного разреза в нижнем сегменте матки в интересах сохранения здоровья женщины и ее детородной функции. К преимуществам этого метода он относил: меньшую опасность гипотонического кровотечения и инфицирования брюшной полости; легче зашивать разрез маточной стенки; осуществляется более совершенная перитонизация маточной раны; лучше и прочнее формируется рубец на маточной стенке; в дальнейшем реже наблюдаются спаечные процессы в брюшной полости и редко встречаются разрывы матки при последующих беременностях и родах; лучше сохраняется трудоспособность женщины и ее детородная функция. Академик Л. С. Персианинов кроме этого отмечал, что А. С. Слепых убедительно показал значение оптимального периода времени, когда хирургическое родоразрешение не будет слишком поспешным или, наоборот, запоздалым вмешательством, ибо «при необходимости применения кесарева сечения следует производить операцию своевременно, особенно если она производится в интересах плода» [13].

Г. И. Довженко и В. А. Струков (1967 г.) утверждали, что дальнейшее снижение материнской и перинатальной смертности не может быть достигнуто путем чрезмерного расширения показаний к кесареву сечению. «Кесарево сечение — родоразрешающая операция, но, применяя ее, не следует забывать не менее важную задачу: родоразрешение должно быть таким, чтобы обеспечить женщине максимум благополучия, сохранив не только ее жизнь, но и здоровье, и полную трудоспособность. Поэтому выбор метода родоразрешения, несмотря на достижения в области кесарева сечения, является важнейшей и ответственнейшей задачей для современного акушера, а необоснованное родоразрешение путем кесарева сечения должно быть признано недопустимым упрощением, низводящим акушерство до степени ремесла» [7].

На современном этапе эту позицию разделяют многие ведущие специалисты в России.

Так, Е. А. Чернуха (1997 г.) указывает, что расширение показаний к кесареву сечению ведет к снижению профессионализма в плане ведения родов через естественные родовые пути. Стремление решить все проблемы в акушерстве только с помощью кесарева сечения неосостоятельны, однако неоправданно и сужение показаний к абдоминальному родоразрешению. В. В. Абрамченко (2000 г.) считает, что к снижению частоты операции кесарева сечения могут привести «рациональное ведение осложненной беременности, строгий подход к досрочному прерыванию беременности в интересах матери и плода, применение наиболее эффективных методов для подготовки беременных к родам и индукции родов, профилактика и лечение аномалий родовой деятельности».

В настоящее время абдоминальное родоразрешение стало реальным резервом снижения материнской смертности и перинатальных потерь, однако проблема не теряет актуальности ввиду повышения частоты кесарева сечения и количества послеоперационных инфекционных осложнений. «На пороге третьего тысячелетия мы должны четко представлять, что здоровье будущего поколения невозможно улучшить только за счет увеличения частоты оперативного родоразрешения. Усилия акушеров должны быть направлены на антенатальную охрану плода, рациональное и грамотное ведение родов путем постепенного снижения числа кесаревых сечений, не увеличивая при этом младенческую заболеваемость» (В. А. Краснопольский, Л. С. Логутова, 2000 г.).

Литература

1. Абрамченко В. В. Пути снижения абдоминального родоразрешения // Журн. акуш. и женс. бол.— Т. XLIX.— Вып. 2.— 2000.— С. 69–74.
2. Амбодик-Максимович Н. М. Искусство повивания, или наука о бабичьем деле (на пять частей разделенная) // СПб., 1784–1786.
3. Бакшт Г. А. Абдоминальное родосечение (кесарское сечение) в современном акушерстве // Воронеж, 1934.
4. Бородий Н. К. Д. С. Самойлович // М.: Медицина, 1985.— 96 с.
5. Бубличенко Л. И. и Мандельштам А. Э. Д. О. Отт (очерк жизни и деятельности) // Л.: Медгиз., 1960.— 144 с.
6. Гентер Г. Г. Учебник акушерства // Л., 1938.
7. Довженко Г. И., Струков В. А. Кесарево сечение в современном акушерстве // Акуш. и гин.— 1967.— № 9.— С. 65–67.
8. Кесарево сечение // Под ред. В. И. Краснопольского. 2-е изд.— М.: ТОО Техлит, Медицина, 1997.— 285 с.
9. Китер А. А. Руководство к изучению акушерской науки // СПб.: Типогр. Якова Трея, 1857–1858.
10. Краснопольский В. И., Логутова Л. С. Альтернативное родоразрешение при наличии относительных показаний к кесареву сечению // Журн. акуш. и женс. бол.— Т. XLIX.— Вып. 1.— 2000.— С. 88–94.

11. *Красовский А. Я.* Оперативное акушерство со включением учения о неправильностях женского таза // Изд. 4-е.— СПб., 1889.
12. *Лебедев А. И.* Кесарское сечение или краниотомия на живом плоде? СПб., 1888.— С. 7.
13. *Слепых А. С.* Абдоминальное кесарево сечение в современном акушерстве // М.: Медицина, 1968.— 231 с.
14. *Слепых А. С.* Абдоминальное родоразрешение. Л.: Медицина. 1986.— 190 с.
15. 100 лет деятельности Центрального Клинического Повивального Института (1797–1897) // Историко-медицинский очерк / Под ред. Д. О. Отта.— СПб., 1898.
16. 150 лет деятельности Центрального института акушерства и гинекологии МЗ СССР // Л., 1947.— Т. 2.— С. 86.
17. *Уммер А. И.* Кесарское сечение в родильном доме им. профессора Снегирева за 10 лет (1936–1945) // Сборник посвященный 175-летию родильного дома им. профессора Снегирева.— Л., 1949.— С. 124–136
18. *Чернуха Е. А.* Кесарево сечение — настоящее и будущее // Акуш. и гин.—1997.—№ 5.— С. 22–28.
19. *Lindemann Andreas.* Partu preternaturali, qvem sine matris avt foetus sectione absoluere non li cet operatori. 1755.

CESAREAN IN ST. PETERSBURG

Tseliov Yu. V.,
Pakhomov A. A.,
Gaivoronskikh D. I.

Абашин В. Г., Цвелев Ю. В.

Кафедра акушерства и гинекологии
им. А. Я. Красовского
Военно-медицинской академии,
Санкт-Петербург

К ИСТОРИИ ОРГАНИЗАЦИИ АКУШЕРСКОЙ ПОМОЩИ В РУССКОЙ АРМИИ

До настоящего времени считалось, что первый опыт применения женского труда в военной медицине относится к середине XIX века, когда во время Крымской войны 1853–1856 гг. на театре военных действий работал отряд сестер милосердия под руководством Н. И. Пирогова. Однако некоторые документы свидетельствуют о том, что в мирное время женский персонал в отечественной военной медицине стал использоваться значительно раньше.

В 1739 г. выпускник Московской госпитальной школы М. М. Шидловский был командирован с группой подлекарей и учеников в пограничные днепровские госпитали для борьбы с чумой. Он организовал проведение противоэпидемических мероприятий на границах Белгородской губернии, а также разработал систему осмотра и карантина лиц, едущих из опасных мест. В том числе, несмотря на Сенатский указ «О нечинении неучтивости при осмотре на заставе женских персон» [6], он добился тщательного осмотра всех женщин. Для этого на карантинные заставы были впервые определены повивальные бабки [3].

В начале XVIII века в России возникла особая организация войск — военные поселения. Они создавались на казенных землях губерний и в последующем (1862 г.) были преобразованы в военные округа. Основной целью их создания была защита рубежей страны, а с целью уменьшения расходов солдаты совмещали военную службу с занятием сельским хозяйством. Основное развитие эта организация войск получила после Отечественной войны 1812 г. Длительное время Главным начальником Отдельного корпуса военных поселений был генерал от артиллерии граф Алексей Андреевич Аракчеев. Сохранившиеся в архивах описания военных поселений (дивизионных, полковых, батальонных и т. д.) характеризуют инфраструктуру и социально-экономическое состояние подразделений: народонаселение с разделением на разряды (военные поселяне, помощники, кантонисты, служащие и неслужащие инвалиды и т. д.); развитие аграрного сектора — земледелие (площади военно-поселенских и общественных посевов), скотоводство (численность рабочего и продуктивного скота), численность хозяйственных строений, площади удобных земель, запасы продовольствия и фуража и т. д. [1].

Одновременно создавалась и медицинская служба военных поселений. В зависимости от уровня поселенной воинской команды в ней имелся лазарет первого или второго класса согласно «Высочайше утвержденному Положению для Военных гошпиталей, в состав коего входят: росписание Военных гошпиталей; штат Военных гошпиталей; росписание Армейских подвижных инвалидных рот; исчисление услуги, полагаемой по штату при Военных гошпиталях и табель вещам для гошпитали потребляемым» от 31 марта 1816 года [4]. Однако утвержденное этим указом число коек в лазаретах поселенных частей не всегда удовлетворяло потребностям, так как необходимо было оказывать медицинскую помощь не только «воинским людям», но и местному населению. Об этом свидетельствует следующий документ.

«1818 июля 13. Высочайше утвержденная записка Генерала от Артиллерии Графа Аракчеева о составе и основании лазаретов при поселенных пеших полках.» В ней сказано, что: «...полковые лазареты, по постановлению 31 марта 1816 года, существуют на 84 человека. Сие число полагается достаточным для не поселенных полков потому, что в случае умножения больных, они находят пособие в дивизионных и корпусных гошпиталях; лазарета же поселенного полка не возможно ограничить в такой мере, потому, что в нем должны пользоваться не только нижние чины действующих и поселенного батальонов, но и люди 4-го резервного батальона, военные кантонисты, **жены и дочери нижних чинов** (выделено авторами), а до некоторого еще времени, и коренные жители округа военного поселения, не вошедшие в состав поселенного батальона за старостью лет. Следовательно из столь значащего числа людей обоего пола, по натуральным причинам, может случаться больных более нежели 84 человека, и тогда призрение их будет затруднительно, по недостатку необходимых средств...» [4].

Из представленного документа следует, что оказание в войсках стационарной медицинской помощи планировалось и для женщин. В связи с этим исключительный интерес представляют документы того времени по организации в поселенных войсках медицинской помощи женщинам. Прежде всего это Высочайше утвержденный доклад генерала от артиллерии графа А. А. Аракчеева «О назначении в гошпитали военного поселения, в каждый по одной надзирательнице и пяти служительниц.» от 16 июня 1819 года [9].

«Его Императорскому Величеству
Генерала Графа Аракчеева
Всепопданейший доклад.

По всепопданейшему докладу моему, 13 июля 1818 года Высочайший конфирмации удостоинному, в округах военного поселения пехоты, по мере приготовления там строений, учреждаются от Коммисариата военные гошпитали 1-го класса, помещающие в себе 150 больных, в том числе и 20 женщин.

Приличие требует, чтобы присмотр за больными женщинами и самая услуга им, состояли из женщин же, и потому я всепопданейше испрашиваю Высочайшего Вашего Императорского Величества повеления, иметь для сего в каждом гошпитале одну надзирательницу и пять служительниц, с производением им от Военного Министерства солдатской дачи провианта и деньгами, надзирательнице против того, что стоит содержание унтер-офицера подвижной инвалидной роты, именно 47 руб., служительницам против содержания рядового той же ро-

ты по 40 руб., а всем шести двести сорок семь рублей в год.

Подписал:

Генерал Граф Аракчеев».

Обращает на себя внимание тот факт, что денежное содержание женского персонала лазаретов превышало оклад унтер-офицера и рядового.

К началу XIX века относятся и первые документы по оказанию акушерской помощи в войсках [6].

«В С.Петербурге
26 января 1817 г.

Управление
Начальника Главного штаба
ЕГО ИМПЕРАТОРСКОГО
ВЕЛИЧЕСТВА
По его Канцелярии
№167

О произведении аптекарю Фельшу и жене его повивальной бабке жалованья из комиссариатских сумм

Господину Военному Министру

Честь имею препроводить при сем к Вашему Превосходительству для должного исполнения копию с Высочайшего Указа последовавшего на мое имя в 22й день сего генваря, о произведении определенным в поселенный Гранадерскаго Графа Аракчеева полка батальон; аптекарю Фельшу и жене его повивальной бабке жалованья: первому по 600 руб. а последней по 300 руб. в год из Коммисариатских сумм, остающихся от неполного комплекта Армии.

Генерал-Адъютант
Князь Волконский»

Этот указ позволяет считать жену аптекаря Фельша первой повивальной бабкой поселенных войск, так как только следующим указом Императора Александра I официально была закреплена величина жалованья повивальным бабкам в войсках.

«Копия
Начальнику Главного штаба Моего
Господину Генерал Адъютанту
Князю Волконскому

Определяемым в поселяемые войска повивальным бабкам, повелеваю производить жалованья каждой по триста рублей в год из Коммисариатских сумм остающихся от неполного комплекта Армии.

На подлинном собственною Его Императорского Величества рукою написано:

Александр
С. Петербург
5 марта 1817»

Подготовка повивальных бабок для войск происходила в Московском и Санкт-Петербургском Повивальных институтах при Императорских Воспитательных домах «с соизволения Государыни Императрицы Марии Феодоровны». Архивные документы [6] дают возможность установить фамилии первых повивальных бабок поселенных войск и воинские части, в которые они были распределены.

12 марта 1817 г. приказом Военного Министра генерала от инфантерии графа П. П. Коновнищина «...в поселенный батальон Елецкого пехотного полка определена ныне повивальная бабка Екатерина Никитина...».

22 июля 1819 г. приказом начальника Главного штаба генерал-адъютанта князя П. М. Волконского «...выпущенная из собственного Государыни Императрицы Марии Феодоровны института повивального искусства воспитанница Наталья Кулакова, определена в Округ Военного поселения Наследного Принца Прусского полка повивальною бабкою...».

10 апреля 1819 г. «...выпущенные из повивального института Императорского Воспитательного дома четыре повивальные бабки: Фекла Прокофьева, Анна Данилова, Елена Николаева и Фекла Николаева определены в округе Военных поселений полков: Гренадерских их Величеств Императора Австрийского и Короля Прусского и Карабинерных 1-го и 2-го, в каждой по одной...».

17 февраля 1821 г. приказом генерала от артиллерии графа А. А. Аракчеева «...определенным при выпуске в сем году из Московского повивального института с соизволения Государыни Императрицы Марии Феодоровны, в округе военных поселений, четырем повивальным бабкам, а именно: в поселенный батальон Полацкаго пехотного полка Анне Минаевой, в полки 2 й уланской дивизии Анисье Ивановой и в полки 3-й Бугской уланских дивизий Ксении Ивановой и Акилине Степановой, выдать от Коммисариата на проезд их в означенные места прогонные деньги от Москвы каждой на две лошади...».

Из выпуска Повивального училища С.-Петербургского Воспитательного дома 1821 г. были направлены повивальные бабки: Наталья Савельева в полк Графа Аракчеева; Мария Михайлова I в Елецкий пехотный полк; Мария Михайлова II в Орденский Кирасирский полк; Елизавета Шишкова в Саперный батальон [10].

По мере расширения округов военных поселений потребность в повивальных бабках воз-

росла. Известно, что в начале 1840-х гг. в кавалерийских округах создаются собственные училища для подготовки акушерок. Их подготовка шла так интенсивно, что «...в 1845 г. и 46 г. поступили в округа 424 повивальные бабки». Однако поселянки, направляемые в училища, не были подготовлены к учебе в них из-за незнания грамоты. В связи с этим в каждой волости округов было предложено учредить школу для обучения их грамоте [5].

«Доклад по департаменту военных поселений

Отделение военных поселений стол 2
февраль 1847 г.

№ 91

Барону Корфу 13.03.

Об учреждении в кавалерийских округах училищ для образования повивальных бабок на основании утвержденного высочайше

15 июля 1845 г.

положения Военного Совета.

Инспектор резервной кавалерии от 25 октября прошлого года осмотрел военные поселения, в т.ч. и училища для образования повивальных бабок.

Преподаватели встречают большие затруднения в объяснении теоретических начал, так как мешает неграмотность. К устранению первого учредить училища для девушек, предназначенных к поступлению в училище грамоте. К практическим занятиям допускать девушек к практике в отделении госпиталей при штабе округов в виде родильного отделения, куда должны поступать из округов для разрешения от родов женщины или девки, прижившие детей не в законном браке. Дабы бабки не забыли теоретических наставлений, снабдить их руководством, составленным дивизионным доктором Кумме.

Положение о первоначальном образовании девушек, проект положения о школах, начальные начертания повивального искусства предложены генералом Никитиным. Военно-медицинский ученый комитет признал изложенное хорошо и правильно, но принимая в соображение, что простые поселянки при всем своем старании едва ли в состоянии достигнуть такой степени образования, чтобы понимать все содержащееся в сем наставлении, полагает не столь важные и нужные статьи сократить и исключить.

Повивальным бабкам из поселянок нужны практические занятия под надзором опытных повивальных бабок и знающих наставников не на одном фантоме, но при самих родах, а для этого учредить родильные отделения в женских больницах.

По представленному генералом Никитиным плану

1. В каждой волости округов воен. поселений кавалерии учредить по 1 школе для обучения поселянских девушек грамоте.

2. Цель школы — снабдить училище грамотными ученицами.

3. В каждой школе назначено 10 учениц.

4. Ученицы должны жить у своих родственников, сироты у благонадежных поселян (военных поселян).

5. Провиант отпускается из общественных магазинов родственникам или хозяевам, на приварок тем кто живет у хозяев отпускать 75 к. серебром из средств заемного денежного капитала военных поселян.

6. Всем ученицам отпускать первый год на одежду 5 р., второй год 3 р. серебром и 75 к. на учебные потребности.

7. Надзирательницы хорошего поведения получают провиант для себя и детей из провиантских магазинов.

8. Учителю вознаграждение участок пахотной земли, сенокосной земли.

9. Надзирательница и учитель освобождаются от поста, они сами и один член семьи от общественных работ.

10. Повивальное искусство предмет столь важный в общем мнении по своим благонадежным последствиям, особенно там где простой класс народа, до настоящего времени не имеет правильных акушерских пособий, не мог не встретить живейшее участие как со стороны правительства, так и деле общественном.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведение в исполнение предложений генерала Никитина принесет величайшую пользу в семейном быту военных поселян, ограждая безопасностью матерей при трудных родах, обеспечивая жизнь младенца своевременностью заботливостью бабки, знающей как по теории, так и на практике акушерские обязанности.

... Решили представить в Военный Совет на утверждение.

Управляющий отделением»

В положении о школах для обучения девушек грамоте указывалось, что в них должны принимать «учениц 10, не моложе 15, не старше 17 лет. Избираются преимущественно из круглых сирот. Предметы, изучаемы в школе: чтение, писание, числение и Закон Божий, метод Ланкастерский». Бароном Корфом в 1847 г. было доложено в департамент военных поселений Н. Н. Аненкову об учреждении «76 школ по 10 учениц, всего 760 учениц» [5].

Обучение повивальной науке в училищах

было теоретическим и практическим: «...Краткое анатомическое познание родовой системы, признаков и хода беременности и механизма правильных родов, сведения о повивальных пособиях при оных и понятие о неправильных родах, об опасностях и болезненных припадках во время беременности и после родов, знание простых домашних средств против онного. Теоретические занятия на фантоме — 2 мес; после экзамена по теории, практика ограничивается не сроком, а числом родов не менее 10, в течение 2-х месяцев» [5].

В 1854 году Военное Министерство сочло необходимым «...для прекращения дальнейшего развития сифилитической болезни в Башкиро-Мешерякском войске, в учреждаемые в кантонах этого войска женские больницы определить 10 повивальных бабок С-Петербургского Воспитательного Дома, но предварительно прикомандировать их к отделению Обуховской больницы, где пользовались женщины одержимые сифилисом, и там под руководством опытных врачей занимать их некоторое время практическим пользованием больных, чтобы их ознакомить с различными видами болезни и способами ее лечения». Хотя это предложение было отклонено, вместе с тем Оренбургскому и Самарскому Генерал Губернатору Графу Перовскому было предложено открыть в разряде крестьянских учениц Повивального Института несколько вакансий пенсионерок Башкирского войска «...с целью приготовить из них опытных повивальных бабок для исключительной службы в кантонах и эти вакансии, в виду большой пользы, замещать туземками Башкирского войска» [10].

В 1862 г. стипендиатка Башкирского войска В. А. Кашеварова, окончив в С.-Петербурге сифилидологические курсы при Калининской больнице, получила назначение — повивальной бабкой Башкирского казачьего войска. В 1863 г. она добилась по ходатайству оренбургского генерал-губернатора А. П. Безака разрешения военного министра Д. А. Милютина прикомандировать ее в порядке исключения к Медико-хирургической академии в качестве вольнослушательницы. В. А. Кошеварова вспоминает: «...Я по воле и непосредственному распоряжению г. военного министра, вследствие ходатайства генерала А. П. Безака, была допущена к слушанию полного курса медицинских наук в... Медико-хирургической академии. Это было сделано с той целью, чтобы я, изучив медицину в тех размерах, в каких она изучена бывает выходящими из академии врачами, могла заменить врача в Оренбургском крае, где, как известно, башкирские женщины, по своим религиозным обычаям, ни в каком случае не допускают к себе врача мужчину и таким образом

в болезнях остаются беспомощными. Местное начальство радушно отнеслось к этой страждущей беспомощной массе женщин и в лице генерала Безака стало просить г. военного министра допустить в академию женщину-акушерку, которая пожелала бы получить полное медицинское образование, и дать ей из сумм башкирского войска стипендию» [2]. В 1868 г. В. А. Кашеваровой «За постоянные отличные успехи в науках и похвальное поведение» по окончании Академии был вручен диплом «лекаря с отличием» и диплом на золотую медаль. В. А. Кашеварова стала не только первой женщиной, получившей в России высшее образование, но в 1876 г. впервые в России как женщина-врач она защитила докторскую диссертацию на тему «Материалы для патологической анатомии маточного влагалища».

Временные и единичные случаи участия женщин в работе военных госпиталей были узаконены в приказах середины XIX века и отражены в деле «О допущении в Московский и другие военные госпитали сестер милосердия отдела сестер при Московском управлении обществ попечения о раненых военных... 12 апреля 1868 г. — 17 ноября 1871 г.» [7]. С тех пор женщины стали незаменимы в работе военных лечебных учреждений.

Литература

1. Давыдов Б. Б., Кандаурова Т. Н. Материалы военно-ученого архива по истории военных поселений // В кн.: Документальные реликвии Российской истории. 200-летие Военно-ученого архива. Труды Российского Государственного военно-исторического архива / Ч.П.— 1998.— С. 155–193.
2. Кашеварова В. Хроническое воспаление отпадающей оболочки матки (endometritis decidualis) // Медицинский вестник.— 1868.— № 6.— С. 45–47; № 7.— С. 53–56
3. Палкин Н. Русские госпитальные школы XVIII века и их воспитанники // М.: Медгиз, 1959.— С. 197.
4. Петров Е. Собрание Российских Законов о медицинском управлении с присовокуплением Постановлений правительства по предмету наук: медицинской, фармацевтической, ветеринарной и принадлежащих к ним, судной медицины и полиции медицинской // Часть третья.— с 1812 по 1827 год.—СПб.— Типография Правительствующего Сената, 1828.— С. 64–91.
5. РГВИА. Ф.1, оп.1, ех. 117310, л. 1–28.
6. РГВИА. Ф. 396, оп. 2, д. 637, л. 2–13.
7. РГВИА. Ф. 546, оп. 3, д. 34, л. 1–101.
8. РГВИА. Ф. 1295, оп. 1, кн. 24, л. 471.
9. Собрание военных законов // 1819 г., кн. II.— С. 381–382.
10. Столетие Родовспомогательного Заведения Императорского С-Петербургского Воспитательного Дома // Исторический очерк.— СПб., 1842.— С. 54–55.

TO HISTORY OF ORGANIZATION OF OBSTETRICS ASSISTANCE IN THE RUSSIAN ARMY

Abashin V. G., Tseliov Yu. V.

К АВТОРАМ ЖУРНАЛЬНЫХ ПУБЛИКАЦИЙ

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

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

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

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

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

К статье приложите **сопроводительное письмо**, подписанное всеми соавторами. Оно должно содержать: 1) информацию о предшествовав-

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

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

Рукопись должна иметь направление от учреждения, где выполнялась работа.

Структура статей. Заглавие должно быть кратким (не более 120 знаков), точно отражающим содержание статьи. Под заглавием помещаются инициалы и фамилии авторов, затем указываются полное название учреждения, город и почтовый индекс. Перед текстом статьи помещаются **резюме (до 400 знаков)**. Резюме не требуется при публикации рецензий, отчетов о конференциях, информации фармацевтических фирм. В статье целесообразно соблюдать следующий порядок изложения: заглавие, авторы, учреждение, резюме. Под резюме помещается подзаголовок «Ключевые слова», а после него — **от 3 до 10 ключевых слов** или коротких фраз, которые будут способствовать правильному перекрестному индексированию статьи и могут быть опубликованы вместе с резюме. Используйте термины из списка медицинских предметных заголовков (*Medical Subject Headings*), приведенного в *Index Medicus*. Если в

этом списке еще отсутствуют подходящие обозначения для недавно введенных терминов, подберите наиболее близкие из имеющихся, далее — введение, изложение основного материала, заключение, литература, резюме на английском языке. Для оригинальных исследований — введение, методика, результаты исследования, обсуждение результатов, литература, резюме на английском языке. На отдельных страницах представляются таблицы, рисунки и подписи к рисункам. В разделе «методика» обязательно указываются сведения о статистической обработке экспериментального или клинического материала. Не допускаются сокращения слов, кроме принятых комитетом стандартов. Единицы измерения даются в соответствии с Международной системой единиц СИ. Фамилии иностранных авторов, цитируемые в тексте рукописи, приводятся в оригинальной транскрипции. На поля следует выносить номера рисунков, таблиц, особые знаки.

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

Объем рукописей. Объем рукописи обзора не должен превышать 25 страниц машинописного текста через 2 интервала, 12 кеглем (включая таблицы, список литературы, подписи к рисункам и резюме на английском языке), поля не менее 25 мм. Нумеруйте страницы последовательно, начиная с титульной. Объем рукописи статьи экспериментального характера не должен превышать 15 страниц машинописного текста; кратких сообщений (писем в редакцию) — 7 страниц; отчетов о конференциях — 3 страниц; рецензий на книги — 3 страниц; лекций для врачей — 15 страниц.

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

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

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

Оформление. Рукописи предоставляются в редакцию в двух экземплярах с электронной копией на диске 3,5" в редакторах, совместимых с Word for Windows версии 6.0 или 7.0. При наборе используйте шрифт Times New Roman стандартный 12 кегль, для таблиц 8 кегль, для подписей к рисункам 10 кегль. Рисунки, схемы, фотографии должны быть представлены в расчете на печать в черно-белом виде или уровнями серого в точечных форматах tiff (300-600 dpi), bmp, или в векторных форматах Word for Windows (wmf), Corel Draw (cdr). При оформлении графических материалов учитывайте размеры печатного поля Журнала. Масштаб 1:1.

Статья должна быть подписана всеми авторами. В конце статьи следует указать полностью имя, отчество, фамилию авторов, служебный и домашний адрес, телефон, факс, E-mail. Следует указать фамилию автора, с которым будет вестись переписка.

Рецензирование. Статьи, поступившие в редакцию, обязательно рецензируются. Если у рецензента возникают вопросы, статья возвращается на доработку. Датой поступления статьи считается дата получения редакцией

окончательного варианта статьи. Редакция оставляет за собой право внесения редакторских изменений в текст, не искажающих смысла статьи.

Авторское право. Авторское право на конкретную статью принадлежит авторам статьи, что отмечается знаком ©. За издательством остается право на оформление и издание Журнала. При перепечатке статьи или ее части ссылка на Журнал обязательна.

При представлении рукописи (будь то статья или письмо) авторы несут ответственность за раскрытие своих финансовых и других конфликтных интересов, способных оказать влияние на их работу. В рукописи должны быть упомянуты все лица и организации, оказавшие финансовую поддержку (в виде грантов, оборудования, лекарств или всего этого вместе), а также другое финансовое или личное участие.

Адрес редакции: 198152, Санкт-Петербург, Автовская, ул., 17 (офис 5 А). ООО «Издательство Н-Л», редакция журнала «Журнал акушерства и женских болезней™». Тел./факс: (812) 184-97-51. e-mail: nl@n-l.ru

АННОТИРОВАННЫЙ ТЕМАТИЧЕСКИЙ ПЛАН ИЗДАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ (СЕРИЯ «EX LIBRIS «ЖУРНАЛЬ АКУШЕРСТВА И ЖЕНСКИХ БОЛѢЗНЕЙ™»)

Е. Ф. Кира.

Бактериальный вагиноз. 2001 г. — 364 с.: ил. — 32, табл. — 68. ISBN 5-93602-002-9. (Обл.). Тираж 5000 экз.

В книге подробно рассмотрены эпидемиология, вопросы этиологии и патогенеза, особенности клинических проявлений и диагностики бактериального вагиноза и некоторых других инфекций влагалища. Подробно представлены собственные данные о биохимическом составе влагалищной жидкости. Изложены современные патогенетически обоснованные принципы и методы лечения и профилактики бактериального вагиноза.

Монография рассчитана на врачей акушеров-гинекологов, дерматовенерологов, урологов, клинических микробиологов, иммунологов и инфекционистов.

И. Е. Зазерская, О. И. Карпов,

А. И. Танаков и др.

Справочник акушера-гинеколога — 3-е изд., доп. и испр. 2002 г. — 240 с. (Пер.).

Тираж 3000 экз.

3-е издание популярного справочника составлено по нозологическому принципу и содержит информацию о программе необходимых диагностических мероприятий и фармакологической коррекции состояний и заболеваний, встречающихся в практике акушера-гинеколога. Классификация лекарств приведена на основе международной номенклатуры с указанием написания препарата на русском и латинском языках, форм выпуска, синонимов.

Справочник предназначен для акушеров-гинекологов, студентов медицинских и фармацевтических вузов, работников аптечной сети.

В. П. Баскаков, Ю. В. Цвелев, Е. Ф. Кира.

Эндометриоидная болезнь. 2002 г. — 440 с. (Пер.). Тираж 1000 экз.

Основное внимание в монографии уделено современным возможностям диагностики с учетом семиотики и синдромного проявления заболевания, особенностям хирургического, консервативного и комбинированного лечения эндометриоидной болезни в зависимости от возраста больных, распространения процесса, онкологических аспектов заболевания. Приведены алгоритмы и стандарты обследования и терапии больных с различной локализацией эндометриоза. Отдельная глава посвящена пос-

леоперационному восстановительному лечению и реабилитации.

Книга предназначена для акушеров-гинекологов, хирургов, онкологов, семейных врачей.

Э. К. Айламазян.

Неотложная помощь при экстремальных состояниях в акушерской практике. 3-е изд., доп. и испр., 2002 г. — 440 с. (Пер.). Тираж 1000 экз.

В руководстве рассмотрены вопросы современной диагностики и неотложной терапии при угрожающих состояниях в акушерстве. Представлены современные сведения об этиологии, патогенезе и основных клинических проявлениях рассматриваемых заболеваний и осложнений беременности и родов, которые необходимы для адекватного восприятия и понимания принципов дифференцированной экстренной терапии при ургентной патологии беременных, рожениц и родильниц.

Книга предназначена для акушеров-гинекологов, перинатологов.

А. М. Савичева, Е. В. Соколовский, Е. Р. Аравийская, Т. В. Беляева, М. М. Антонов, Н. Г. Павлова, Т. С. Смирнов, М. Домейка.

Методические материалы по диагностике, лечению и профилактике наиболее распространенных инфекций, передаваемых половым путем: Науч.-практ. пособие. 1-е изд. — 2002 г. — 24 с.: — Под редакцией академика РАМН, проф. Э. К. Айламазяна. — ISBN 5-94869-012-1. (Обл.). Тираж 3000 экз.

Настоящие стандарты ведения пациентов с инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП) подготовлены специалистами Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И. П. Павлова, научно-исследовательского института акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта, Городского кожно-венерологического диспансера Санкт-Петербурга, Университета г. Уппсала, Швеция на основе эталонных рекомендаций по диагностике и лечению ИППП России и Швеции, руководства CDC (США) и национальных рекомендаций Соединенного Королевства (Великобритания).

Стандарты ведения пациентов с ИППП являются основой для проведения диагностических, лечебных и противоэпидемических мероприятий врачами всех специальностей при работе с этой группой больных.

В. С. Баранов, Т. В. Кузнецова,
В. Г. Вахарловский.

Пренатальная диагностика в акушерстве: современное состояние, методы, перспективы: Метод. пособ. 2003. — 64 с., ил.: — Под редакцией академика РАМН, проф. Э. К. Айламазяна. — ISBN 5-94869-014-8. (Обл.). Тираж 3000 экз.

Предназначено для врачей акушеров-гинекологов родовспомогательных учреждений, сотрудников медико-генетических центров, преподавателей медицинской генетики, студентов медицинских вузов, врачей курсов повышения квалификации по медицинской генетике, организаторов здравоохранения.

А. Ф. Урманчеева, Г. Ф. Кутушева.

Диагностика и лечение опухолей яичника: Пособие для врачей. 2001 г. — 48 с. (Обл.). Тираж 3000 экз.

Проблема диагностики и лечения доброкачественных и злокачественных опухолей яичника остается одной из наиболее сложных разделов гинекологии и онкологии. В работе освещены вопросы этиологии, патогенеза, клиники различных новообразований яичника, современные методы диагностики и лечения этой патологии. Представленные материалы могут служить учебным пособием для акушеров-гинекологов, онкологов, хирургов, студентов медицинских вузов.

В. С. Корсак, В. Г. Вахарловский, Э. В. Исакова и др.

Внутриматочная искусственная инсеминация. Донорство спермы: Метод. пособ. 1-е изд. — 2002 г. — 24 с. — ISBN 5-94869-002-4 (обл.). Тираж 3000 экз.

Методические рекомендации подготовлены сотрудниками Международного центра Репродуктивной медицины и лаборатории пренатальной диагностики наследственных и врожденных болезней НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН.

Для акушеров-гинекологов, клинических ординаторов, аспирантов и студентов медицинских вузов.

А. М. Савичева, М. А. Башмакова, Н. Г. Кошелева, О. Н. Аржанова, Е. В. Омелянюк, К. В. Шалепо, Е. В. Шипицина, М. Г. Чхартишвили.

Хламидийная инфекция в акушерстве и гинекологии (диагностика, клиника, лечение): Метод. пособ. 2002 г. — 48 с. (Обл.). Тираж 3000 экз.

Методические рекомендации подготовлены под редакцией академика РАМН, заслуженного деятеля науки, д. м. н., профессора Э. К. Айламазяна.

Предназначено для врачей акушеров-гинекологов, дерматовенерологов, сотрудников

микробиологических лабораторий, студентов медицинских вузов.

В. С. Корсак, С. А. Сельков, М. А. Тарасова.

Гормональная и иммуноориентированная терапия генитального эндометриоза: Метод. пособие. 1-е изд. — 2002 г. — 24 с. — ISBN 5-94869-002-4 (обл.). Тираж 3000 экз.

Методическое пособие подготовлено для специалистов акушеров-гинекологов, клинических ординаторов, аспирантов и студентов медицинских вузов.

Э. К. Айламазян, О. О. Орлова, Е. А. Михнина.

Кольпоскопия: Учеб. пособие. 1-е изд. — 2002 г. — 24 с. — ISBN 5-94869-008-3 (обл.). Тираж 3000 экз.

Учебное пособие составлено по результатам работы поликлинического отдела НИИ АГ им. Д. О. Отта РАМН.

Предназначено для акушеров-гинекологов, клинических ординаторов, врачей-интернов.

А. А. Полянин, М. А. Тарасова, О. Н. Аржанова, И. Ю. Коган, А. В. Самарина, Р. А. Морозов.

Железодефицитная анемия беременных. Пособие для врачей. 1-е изд. 2002 г. — 24 с. — ISBN 5-94869-0011-3 (обл.). Тираж 3000 экз.

Учебное пособие составлено по результатам работы отделения патологии беременности НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН.

О. Н. Аржанова, Н. Г. Кошелева, Г. Л. Громыко, Т. Г. Ковалева, О. В. Тышкевич.

Плацентарная недостаточность: диагностика и лечение. Учеб. пособ., 2001 г. — 32 с. (Обл.). Тираж 3000 экз.

Учебное пособие составлено по результатам работы отделения патологии беременности НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН.

Н. Г. Кошелева, О. Н. Аржанова, Т. А. Плужникова и др.

Невынашивание беременности. Этиопатогенез, диагностика, клиника и лечение: Учеб. пособие. 1-е изд. — 2002 г. — 64 с.: — Под редакцией академика РАМН, проф. Э. К. Айламазяна. Анонсируется впервые. — ISBN 5-94869-006-7 (обл.). Тираж 3000 экз.

Учебное пособие составлено по результатам работы отделения патологии беременности НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН и по результатам Санкт-Петербургского центра профилактики и лечения невынашивания беременности.

Э. К. Айламазян, Д. А. Ниаури, Т. А. Евдокимова, Е. И. Сазыкина, М. Ю. Курганова.

Репродуктивное здоровье женщины в спорте. Пособие для врачей. 1-е изд. — 2002 г. — 24 с. — ISBN 5-94869-009-1 (обл.). Тираж 3000 экз.

Учебное пособие предназначено для студентов медицинских вузов, интернов и клинических ординаторов, а также врачей акушеров-гинекологов, специалистов ЛФК, работающих в области спортивной медицины и реабилитации. В пособии представлены варианты классификации и современные представления о патогенезе нарушений репродуктивной функции у женщин в связи с нерациональным применением физических нагрузок, и принципы их коррекции.

В. С. Корсак, Э. В. Исакова, Б. А. Каменецкий, А. А. Кирсанов.

Подготовка пациентов и порядок проведения экстракорпорального оплодотворения. Ведение ранних сроков беременности после ЭКО: Метод. рекомен. 2001. — 23 с. (Обл.). Тираж 3000 экз.

Методические рекомендации подготовлены для специалистов акушеров-гинекологов, клинических ординаторов, аспирантов и студентов медицинских вузов профессором кафедры акушерства и гинекологии СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова В. С. Корсаком, ассистентом кафедры акушерства и гинекологии СПбГМУ

им. акад. И. П. Павлова кандидатом медицинских наук Э. В. Исаковой, сотрудниками Международного центра репродуктивной медицины НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН кандидатами медицинских наук Б. А. Каменецким и А. А. Кирсановым.

А. А. Полянин, И. Ю. Коган, Н. Г. Павлова.

Оценка кардиотокограммы при беременности и в родах. Пособие для врачей. 1-е изд. — 2002 г. — 24 с.: — Под ред. академика РАМН, проф. Э. К. Айламазяна. — ISBN 5-94869-010-5. (Обл.). Тираж 3000 экз.

В пособии затрагиваются основные вопросы кардиотокографического исследования: показания, параметры кардиотокограммы в ante- и интранатальном периоде, патофизиологические аспекты некоторых феноменов КТГ. Содержание пособия отражает результаты многолетних исследований, проводимых в лаборатории физиологии и патофизиологии плода НИИ АГ им. Д. О. Отта РАМН и посвященных функциональной диагностике нарушений развития плода.

Изложенный в пособии материал будет полезен студентам 4–6-х курсов медицинских вузов, а также врачам-интернам и клиническим ординаторам.

ПОЛИТИКА «ЖУРНАЛА АКУШЕРСТВА И ЖЕНСКИХ БОЛѢЗНЕЙ™» В ОТНОШЕНИИ ФОРМИРОВАНИЯ ПОРТФЕЛЯ ИЗДАНИЯ И РАЗМЕЩЕНИЯ ИНФОРМАЦИОННЫХ МАТЕРИАЛОВ

Дата введения в действие: 1 января 2003 года

Срок действия: постоянно

УТВЕРЖДАЮ

Главный редактор, академик РАМН

Э. К. Айламазян



Генеральный директор ООО «Издательство Н-Л»

В. И. Степченко



Настоящая политика определяет правила формирования портфеля журнала «Журнал акушерства и женских болѢзней™». Эти правила должны обеспечивать равноправное отношение ко всем, кого они затрагивают: авторам журнальных публикаций, рекламодателям, рецензентам, редакционной коллегии, сотрудникам редакции.

Данная политика принимается в целях обеспечения устойчивого финансового состояния издания, строгого соблюдения ценовой политики в отношении материалов рекламного характера.

Материалом рекламного характера признается распространяемая в любой форме, с помощью любых средств информация о физическом или юридическом лице, товарах, идеях и начина-

ниях (рекламная информация), предназначенная для неопределенного круга лиц, формирующая или поддерживающая интерес к этим физическому, юридическому лицу, товарам, идеям и начинаниям и способствующая реализации товаров, идей и начинаний.

Глава 1. Ст. 2 Федерального закона «О рекламе» от 14.06.1995

Материалы рекламного характера могут быть размещены на страницах издания только на платной основе в соответствии с действующим на данный момент прайс-листом.

Журнал гарантирует равные условия всем фирмам-производителям лекарственных препаратов, медицинского оборудования и изделий медицинского назначения в отношении размещения информационных материалов на своих страницах.

ПОДПИСНОЙ КУПОН
серия «Ex libris «Журнал акушерства и женских болезней™»

Ф.И.О. _____

Место работы _____

Адрес работы (почтовый индекс, адрес) _____

Рабочий телефон (код города, номер) _____

Прошу оформить подписку на следующие издания:

Название	Цена руб.	Кол-во экз.
Бактериальный вагиноз. <i>Е. Ф. Кира</i>	150,0	
Методические материалы по диагностике, лечению и профилактике наиболее распространенных инфекций, передаваемых половым путем: Науч.-практ. пособие. <i>А. М. Савичева, Е. В. Соколовский, М. Домейка и др.</i>	132,0	
Неотложная помощь при экстремальных состояниях в акушерской практике. 3-е издание, исправл. и доп. <i>Э. К. Айламазян</i>	220,0	
Полинеоплазии органов репродуктивной системы. <i>Я. В. Бохман, Е. П. Рыбин</i>	140,0	
Пренатальная диагностика в акушерстве: современное состояние, методы, перспективы: Метод. пособие. <i>В. С. Баранов, Т. В. Кузнецова, В. Г. Вахарловский</i>	99,0	
Справочник акушера-гинеколога. <i>И. Е. Зазерская, О. И. Карпов, А. И. Танаков и др.</i>	220,0	
Эндометриоидная болезнь. <i>В. П. Баскаков, Ю. В. Цвелев, Е. Ф. Кира</i>	220,0	
Внутриматочная искусственная инсеминация. Донорство спермы: Метод. пособие. <i>В. С. Корсак, В. Г. Вахарловский, Э. В. Исакова и др.</i>	48,0	
Гормональная и иммуноориентированная терапия генитального эндометриоза: Метод. пособие. <i>В. С. Корсак, С. А. Сельков, М. А. Тарасова</i>	48,0	
Диагностика и лечение опухолей яичника: Пособие для врачей. <i>А. Ф. Урманчеева, Г. Ф. Кутушева</i>	48,0	
Железодефицитная анемия беременных: Пособие для врачей. <i>А. А. Полянин, М. А. Тарасова, О. Н. Аржанова, и др.</i>	48,0	
Кольпоскопия: Учеб. пособие. <i>Э. К. Айламазян, О. О. Орлова, Е. А. Михнина</i>	36,9	
Невынашивание беременности. Этиопатогенез, диагностика, клиника и лечение: Учеб. пособие. <i>Н. Г. Кошелева, О. Н. Аржанова, Т. А. Плужникова и др.</i>	66,0	
Оценка кардиотокограммы при беременности и в родах: Пособие для врачей. <i>А. А. Полянин, И. Ю. Коган, Н. Г. Павлова</i>	48,0	
Плацентарная недостаточность: диагностика и лечение: Учеб. пособие. <i>О. Н. Аржанова, Н. Г. Кошелева, Г. Л. Громыко и др.</i>	48,0	
Подготовка пациентов и порядок проведения экстракорпорального оплодотворения. Ведение ранних сроков беременности после ЭКО: Метод. рекомендации. <i>В. С. Корсак, Э. В. Исакова, Б. А. Каменецкий, А. А. Кирсанов</i>	48,0	
Репродуктивное здоровье женщины в спорте: Пособие для врачей. <i>Э. К. Айламазян, Д. А. Ниаури, Т. А. Евдокимова и др.</i>	48,0	
Хламидийная инфекция в акушерстве и гинекологии (диагностика, клиника, лечение): Метод. пособие. <i>А. М. Савичева, М. А. Баумакова, Н. Г. Кошелева и др.</i>	48,0	

Оплата заказа произведена почтовым переводом № _____ от _____ на сумму (прописью) _____

Копию документа об оплате прилагаю.

Порядок подписки на книги
серии «Ex libris «Журнал акушерства и женских болезней™»

1. Переведите в адрес редакции «Журнала акушерства и женских болезней™» соответствующую сумму почтовым переводом: 198152, Санкт-Петербург, Автовская ул., 17 (офис 5А), ООО «Издательство Н-Л».

Назначение перевода: Подписка на книги серии «Ex libris «Журнал акушерства и женских болезней™» (Буровой М. В.).

2. Заполните купон и вместе с квитанцией почтового перевода перешлите в адрес редакции.

3. Для подписчиков в странах СНГ только по системе наложенного платежа.

Отдел распространения: (812) 184-97-51(50) e-mail: nl@n-l.ru

ПОДПИСНОЙ КУПОН

ЖУРНАЛЬ АКУШЕРСТВА
И
ЖЕНСКИХ БОЛЕЗНЕЙ

Прошу оформить подписку на «Журнал акушерства и женских болезней» на 2003 год

Количество экземпляров _____

Ф. И. О. _____

Организация (место работы, учебы) _____

Почтовый адрес _____

Телефон _____ Факс _____

К купону прилагается квитанция почтового перевода _____ от _____ (дата)
на сумму (прописью) _____Порядок подписки на 2003 год

1. Переведите в адрес редакции «Журнала акушерства и женских болезней» соответствующую сумму почтовым переводом:

198152, Санкт-Петербург, Автовская ул., 17 (офис 5А), ООО «Издательство Н-Л»

Назначение перевода: подписка на «Журнал акушерства и женских болезней» на 2003 г.

(Буровой М. В.) Отдел распространения:

(812) 184-97-51 (50);

e-mail: nl@n-l.ru

2. Заполните купон и вместе с квитанцией почтового перевода перешлите в адрес редакции.

3. Правила подписки через агентство «Роспечать». Индекс издания 38 497.

4. Стоимость подписки на 2003 год (4 номера) через редакцию:

– 40 \$ США для иностранных подписчиков (дальнее зарубежье);

– 473 рубля для индивидуальных подписчиков РФ;

– 550 рублей для организаций РФ.

«Журнал акушерства и женских болезней»

Почтовый адрес: 198152, Санкт-Петербург, Автовская ул., 17, офис 5А
Юридический адрес: 195298, Санкт-Петербург, Косыгина пр., 27, корп. 1
тел./факс: (812) 184-97-51 (50)

e-mail: nl@n-l.ru

<http://www.jowd.ru>

