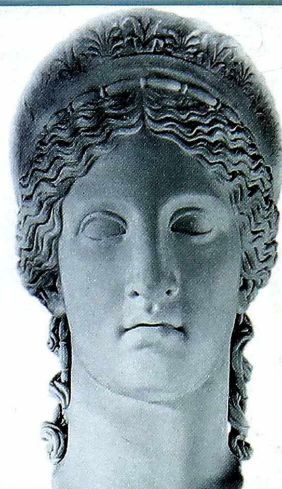


ISSN 1684-0461

ЖУРНАЛЪ АКУШЕРСТВА И ЖЕНСКИХЪ БОЛѢЗНЕЙ



ТОМ LII
ВЫПУСК 2
2003

**Приветствие участникам
Международного конгресса
«Окружающая среда и перинатальная медицина»**

С 29 июня по 2 июля 2003 года в Северной столице России в рамках Международного экологического форума «Окружающая среда и здоровье человека» состоится Международный конгресс «Окружающая среда и перинатальная медицина».

Вклад ученых Санкт-Петербурга в развитие отечественных акушерства, гинекологии и перинатологии является общепризнанным. С Санкт-Петербургом связано начало подготовки в России повивальных бабок (1757), здесь было создано первое в России научное акушерско-гинекологическое общество (1866), и стал выходить «Журнал акушерства и женских болезней» (1887). В этом блистательном городе творчески работали яркие представители Петербургской акушерско-гинекологической школы — Н. М. Максимович (Амбодик), С. Ф. Хотовицкий, А. А. Китер, А. Я. Крассовский, Д. О. Отт, В. В. Строганов, В. П. Баскаков и другие.

Проблемы, обсуждаемые на конгрессе, — влияние окружающей среды на здоровье матери и ребенка, чрезвычайно важны для всех времен и народов и являются сейчас одними из приоритетных при создании государственных социальных программ. На основе обобщения результатов многолетних исследований Петербургских ученых разработана концепция, согласно которой различные количественно измеряемые параметры репродуктивной системы женщины могут служить оценочными критериями экологического неблагополучия региона и биологической опасности окружающей среды. Показателем признания этой деятельности является Премия Правительства Российской Федерации «За разработку и внедрение мер по охране репродуктивного здоровья женщин при воздействии вредных факторов окружающей, в том числе производственной среды» (2001).

Несмотря на несколько обнадеживающие показатели (в 2000 г. в Российской Федерации отмечено некоторое увеличение рождаемости до 8,7 на 1000 населения, число новорожденных детей по сравнению с 1999 г. увеличилось на 52 111 (4,8 %)), показатель общей смертности населения по-прежнему остается высоким и составляет 15,3 на 1000 населения (в 1999 году — 14,7). Показатель материнской смертности в 2001 г. составил 41 на 100 тыс. родившихся живыми, а перинатальной смертности незначительно снизился по сравнению с 2000 г. (13,18 на 1000 родившихся живыми и мертвыми) и составил 12,8. При этом за последние три года младенческая смертность в России снизилась на 21 %. В то же время указанные показатели в Северо-Западном округе (2001) значительно ниже: 31,9 материнская смертность и 9,1 перинатальная.

Участие в работе Форума вслух специалистов России и других Европейских стран предоставит уникальную возможность широкого обмена последними научными и клиническими достижениями в области экологической репродуктологии и перинатальной медицины.



Научный руководитель конгресса,
академик РАМН, профессор
Эдуард Карпович Айламазян



**Рецензируемый
научно-практический
журнал**

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

ISSN 1560-4780

Z. akus. Zen. Bolezn. (1887)

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

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

ISSN 1684-0461

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

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

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

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

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

**МАТЕРИАЛЫ МЕЖДУНАРОДНОГО
КОНГРЕССА «ОКРУЖАЮЩАЯ СРЕДА
И ПЕРИНАТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА» 29.06—02.07.03**

- Айламазян Э. К., Беляева Т. В.
Общие и частные проблемы экологической репродуктологии 4 *
- Баранов В. С., Иващенко Т. Э., Баранова Е. В.
**Тестирование генов системы детоксикации в профилактике
некоторых мультифакториальных болезней** 11 *
- Купесик С., Курьяк А., Аксамий А.
**Угрожающий выкидыш: возможности ультразвуковой
диагностики** 17 *
- Мозговая Е. В.
**Исследование генетической предрасположенности
к гестозу: полиморфизм генов, участвующих в регуляции
функции эндотелия** 25 *
- Беженарь В. Ф., Кира Е. Ф., Цвелев Ю. В., Антушевич А. Е.,
Никифоров А. М.
**Анализ комплексного воздействия неблагоприятных
эколого-профессиональных факторов
на репродуктивное здоровье женщин** 35 *
- Анисимов В. Н., Айламазян Э. К., Батурин Д. А.,
Забезинский М. А., Алимова И. Н., Попович И. Г.,
Бенишвили Д. Ш., Мэнтон К. Г., Провинциали М.,
Франчески К.
**Световой режим, ановуляция и риск злокачественных
новообразований женской репродуктивной системы:
механизмы связи и профилактика** 47 *
- Костючек Д. Ф., Патутин В. Н.
**Особенности изменений менструальной функции
в различные периоды онтогенеза у работниц
приборостроительной промышленности** 59 *
- Обоскалова Т. А., Колпащикова Г. И., Воронова С. А.,
Прохорова Э. А.
**Медицинские и социальные аспекты прерывания
беременности** 62 *
- Мальгина Г. Б., Абрамченко В. В.
**Эффективность проведения комплексной
профилактики и коррекции перинатальной патологии
при психоэмоциональном стрессе в период
беременности** 66 *
- Сивочалова О. В., Дуева Л. А., Голованева Г. В.
**Иммунологические показатели влияния техногенных
нагрузок окружающей среды на здоровье беременных
женщин и детей первого года жизни** 72 *
- Арутюнян А. В., Степанов М. Г., Керкешко Г. О.,
Айламазян Э. К.
**Нарушение гипоталамической регуляции репродуктивной
функции при воздействии нейротоксических соединений
и мелатонина** 77 *

Павлова Н. Г., Константинова Н. Н.

Неврология плода — возможности и перспективы исследования

86 •

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Гриненко Г. В., Шагено К. В., Шипицина Е. В., Домейка М., Савичева А. М., Айламазян Э. К.

Факторы риска развития урогенитальной инфекции у женщин

95 •

Репина М. А.

Фемостон 1/5 как препарат непрерывной комбинированной низкодозированной заместительной гормональной терапии в пери- и постменопаузе

101 •

Рябцева И. Т., Шаповалова К. А.

Опыт использования индивины для лечения климактерического синдрома в постменопаузе

107 •

КЛИНИЧЕСКИЕ ЛЕКЦИИ

Коган И. Ю., Полянин А. А., Павлова Н. Г.

Оценка функционального состояния плода при беременности и в родах

110 •

Майчук Е. Ю., Юренева С. В., Василевская О. А.

Изменения липидного обмена у женщин в период постменопаузы

116 •

ОБЗОРЫ

Кузьминых Т. У.

Акушерские кровотечения (тактика, принципы инфузионно-трансфузионной терапии)

122 •

Хохлов П. П., Сельков С. А.

Ассоциированный с беременностью белковый комплекс «PAPP-A/PROMBP». Физико-химические свойства, молекулярное строение и физиологическая роль

130 •

Савицкий А. Г.

Патологический прелиминарный период

139 •

Гриненко Г. В., Савичева А. М.

Инфекции передающиеся половым путем у женщин репродуктивного возраста: факторы риска, клинко-эпидемиологические данные

145 •

СТРАНИЧКА ИСТОРИИ

к 300-летию Санкт-Петербурга

Цвелев Ю. В., Шмидт А. А.

Работа ленинградских акушеров-гинекологов в годы Великой Отечественной войны и блокады города

151 •

НАУЧНАЯ ЖИЗНЬ

Информация о диссертационных работах по акушерству и гинекологии, прошедших защиту в диссертационном совете Д 215.002.05 (Военно-медицинская академия) в 2001-2002 гг.

159 •

ВЫ СПРАШИВАЕТЕ

К авторам журнальных публикаций

164

Аннотированный тематический план издания медицинской литературы (серия «Ex libris «Журнал акушерства и женских болезней»»)

167

Редакционная коллегия

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

Редакционный совет

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

Редакция

Степаченков В. И. (ген. директор)
Бурова М. В. (руководитель РИО)
Камнева О. Д. (редактор)
Макарский О. Ф. (верстка)
Киревичева Л. В. (переводчик)
Черненко М. Л. (проект-макет)

Адрес редакции

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

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

Распространяется по подписке
Индекс издания
по каталогу агентства «Роспечать» 38 497

Полное или частичное воспроизведение материалов, содержащихся в настоящем издании, допускается только с письменного разрешения редакции.
Ссылка на **ЖУРНАЛ АКУШЕРСТВА И ЖЕНСКИХ БОЛЕЗНЕЙ™** обязательна.

© ООО «Издательство Н-Л»

Формат 60×90/8

Усл. изд. л. 22,7

Усл. печ. л. 21,5

Отпечатано с готовых диапозитивов

ООО «Издательство Н-Л»



**Э. К. Айламазян,
Т. В. Беляева**

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

ОБЩИЕ И ЧАСТНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ЭКОЛОГИЧЕСКОЙ РЕПРОДУКТОЛОГИИ

Положение о единстве организма человека и окружающей среды было очевидным уже в «донаучный» античный период, когда господствовало целостное, гармоничное восприятие мира. В дальнейшем, в полном соответствии с эволюцией человеческих знаний и возобладанием элементаристского подхода к изучению биологических явлений (в первую очередь, доминированием морфофункционального анализа клеток, органов и тканей организма) и отдельных факторов среды (физических, химических, механических, биологических, социальных) принцип единства организма и среды надолго вышел из поля зрения исследователей. Традиционная медицина с конца XVII века вновь декларировала неразрывность жизнедеятельности человека и естественной среды обитания. В 1866 г. Э. Геккель ввел термин «экология», в 20-е годы прошлого столетия сформулировано понятие «экология человека».

В течение последних 40–60 лет внимание врачей, главным образом гигиенистов и профпатологов, а также и акушеров было сосредоточено на изучении неблагоприятного влияния различных факторов (реже их сочетания) производственной среды на организм женщины вне и во время беременности, на организм плода и новорожденного ребенка. Результаты такого рода исследований составили практически важную часть репродуктологии — профессиональную или производственную, в которой отечественные ученые и практики всегда занимали лидирующее положение, в том числе и в наши дни.

В рамках Проблемной комиссии «Экология и репродуктивная функция женщины» мы проанализировали результаты комплексного (анамнестического, клинического, биохимического, иммунологического, гормонального, микробиологического, инструментального) обследования работниц нефтехимической, нефтеперерабатывающей, химической промышленности, резиново-технического, хромового производства, электронной промышленности, трансформаторного, медеплавильного, титаново-магниевого производства; женщин, занятых в машиностроении, металлургии, полимерперерабатывающей, газовой, горнодобывающей промышленности, в хлопководстве, хлопкоочистительной и хлопчатобумажной промышленности, текстильном, целлюлозно-бумажном производстве, сельском хозяйстве и др. В общей сложности изучено состояние репродуктивной функции почти у 250 тыс. женщин вне и во время беременности и состояние здоровья более чем 50 тыс. их новорожденных.

Оказалось, что самое тяжелое положение сложилось в легкой, химической и нефтехимической, деревообрабатывающей, стекольной, фарфорово-фаянсовой, пищевой промышленности и сельском хозяйстве.

На протяжении 4-х десятилетий сотрудники НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН наиболее детально изучали состояние репродуктивного здоровья работниц электронной промышленности (Кошелёва Н. Г., Баласанян И. Г. и др.). Ими установлено, в частности, что на первом месте по частоте среди осложнений беременности у обследованных женщин стоит невынашивание, самое серьезное осложнение гестационного периода. Угрозу прерывания и досрочное прерывание беременности наблюдали у 25 % женщин, т. е. у каждой 4-й обследованной, в 1,6 раз чаще, чем у женщин, работающих на «безвредных» производствах. У беременных старше 30 лет угроза прерывания и невынашивания развивается в 3 раза чаще, чем у более молодых женщин. Существенно, что эти осложнения достоверно чаще выявляются у беременных со стажем работы на предприятии электронной промышленности не более 2-х лет по сравнению с теми, кто проработал на этом же предприятии 3–6 лет. Риск прерывания беременности вновь повышается у женщин со стажем 7 лет и более. В этой группе частота угрозы прерывания беременности превышает 34 %, т. е. имеет место у каждой третьей беременной.

Второе место в структуре осложнений беременности у работниц электронной промышленности занимает гестоз, который встречается в 1,5 раза чаще, чем у женщин, работающих в условиях без профессиональных вредностей. У них выявляется большая частота тяжелых форм гестоза и более ранний дебют этого осложнения беременности: на 25–28-й и даже на 20-й неделе гестации. В отношении гестозов сохраняется та же закономерность, что и в отношении невынашивания. Частота и тяжесть гестозов были наивысшими у работниц со стажем менее 2-х и более 7 лет.

У работниц электронной промышленности достоверно чаще встречаются несвоевременное излитие околоплодных вод и аномалии родовых сил, у них в 1,5 раза чаще наблюдаются перинатальные потери, на 20 % чаще — мертворождения.

Частота общей гинекологической заболеваемости, предраковых заболеваний шейки матки, нарушений менструального цикла была у них в 2–3,5 раза выше, чем у женщин, занятых на предприятиях без профвредности.

При сопоставлении полученных данных с результатами обследования работниц, занятых в других сферах производства мы обратили внимание на 3 важнейших обстоятельства.

Во-первых, заметное ухудшение репродуктивного здоровья имело место у женщин, работающих на производствах, где по официальным данным ПДК вредных веществ были, как правило, в пределах нормы.

Во-вторых, структура осложнений беременности у обследованных женщин — работниц различных предприятий включала практически весь спектр известных патологических процессов в плодово-плацентарно-маточном комплексе.

В-третьих, спектр и частота акушерской и гинекологической патологии у женщин, занятых в разных отраслях промышленности, были очень близкими, нередко и одинаковыми.

В определенной мере эти положения применимы и к так называемой территориальной или климатической репродуктологии, изучающей воздействие экстремальных условий среды обитания (аридные зоны, высокогорье, комплекс условий Крайнего Севера и т. п.) на репродуктивную функцию женщины. За десятилетия интенсивной научно-практической деятельности в этой области накоплены многочисленные факты большой ценности.

Однако в последние годы темпы приращения сведений о неблагоприятном влиянии различных (отдельно взятых) факторов природно-антропогенной среды заметно снизились. Это — несчастный процесс. Он связан не только и не столько с отсутствием или недостаточным финансированием такого рода исследований, сколько с осознанием ограниченности традиционного эмпирического подхода к проблеме, по сути своей являющейся системной, методологической. Мы разделяли точку зрения тех исследователей, которые считают, что экстенсивное развитие гигиенических исследований, основанных на измерении предельно-допустимых величин, имеет малый «коэффициент полезного действия», когда речь идет об изучении и оценке взаимоотношений человека и искусственной среды его обитания.

Постепенно пришло понимание того, что женщина подвергается воздействию неблагоприятных факторов повсеместно и ежечасно — не только на производстве, но и на улицах городов, в транспорте, в быту. Речь идет о влиянии загрязненной атмосферы, воды и почв, пыли и шума, СВЧ-поля, электромагнитных излучений, радиации; большого арсенала косметических и гигиенических средств и средств бытовой химии. В комплекс неблагоприятных влияний на организм женщины и ее фертильность входят и некоторые эргономические аспекты ее труда и жизни, а также вредные привычки — курение, употребление алкоголя, пристрастие к токсическим и наркотическим веществам.

Стало ясно, что наибольший вклад в разрушение здоровья людей вносит не производственная среда как таковая, а в первую очередь вся окружающая среда крупных городов, в которых сейчас проживает 65 % населения России. В них действует весь комплекс неблагоприятных факторов

урбанизации, в том числе обостряющиеся социальные и психологические процессы.

В концентрированном виде эти проблемы представлены в мегаполисах, которые становятся «ядрами» дестабилизации среды обитания больших регионов, формируя особые искусственные биохимические и биофизические провинции. Темпы техногенных изменений биосферы в таких регионах опережают адаптационные возможности человеческого организма и других живых организмов и требуют все большего дополнительного напряжения адаптивных механизмов.

В каждом городе существует более или менее совершенная система слежения за гигиеническим состоянием среды. Одна из лучших функционирует в Санкт-Петербурге. По данным Центра Госсанэпиднадзора Санкт-Петербурга, в 42 точках одновременно и в одно и то же время суток определяют ПДК 17 веществ в атмосфере. Другие точки рассчитываются, и в целом в городе осуществляется оценка атмосферы с «шагом» 500 м. Качество воды оценивают в 82 точках (кроме зимнего времени) по 32 бактериологическим и токсикологическим показателям. Волоконная вода оценивается по 100 точкам, среди которых ежедневные, еженедельные и ежемесячные. Из физических факторов 2 раза в день контролируют шум, СВЧ-поля, инфразвук. Труднее оценивать загрязнение почв и вторичных источников загрязнения (кора деревьев, например). Такое гигиеническое контролирование — важная и неотъемлемая часть экологического нормирования среды, и в этом смысле оно абсолютно необходимо. Однако выбор единых гигиенических показателей для всех случаев и всех видов антропогенного вмешательства в природные системы надо признать невозможным. В такой же степени невозможно создание единой таблицы пороговых норм для всех территорий и временных периодов. И, наконец, на базе ПДК и других предельно допустимых величин невозможны обобщения экосистемного уровня, необходимость которых возрастает из года в год.

Вопрос вопросов экологической репродуктологии — можно ли выявить и доказать связь каждого или хотя бы некоторых факторов окружающей среды, оцениваемых с помощью предельно допустимых величин, с той или иной патологией, в том числе репродуктивной системы. На него, к сожалению, может быть только отрицательный ответ.

Когда речь идет об индикации среды, оперативном и/или проспективном слежении за состоянием экологической обстановки, подразумевается оценка и мониторинг суммы всех — положительных и отрицательных, постоянных и переменных, биотических и абиотических —

факторов, влияющих на среду обитания. К настоящему времени предложено много индикаторов окружающей среды (фитоиндикаторы, биоиндикаторы). Но главным, интегральным показателем благополучия-неблагополучия является, безусловно, здоровье человека. Уже существует пакет косвенных методов оценки антропогенного пресса на среду обитания. В него входят медико-генетические, медико-демографические и медико-статистические показатели заболеваемости региона. Их ценность велика и признана. Но она ограничена фиксацией результатов воздействия неблагоприятных факторов природно-антропогенной среды неизвестной продолжительности. Нередко это годы и десятилетия. Задача состоит в том, чтобы найти наиболее информативные показатели качества здоровья населения, адекватно характеризующие экологическую нагрузку.

В начале 90-х годов XX в. мы сформулировали концепцию, согласно которой количественно измеряемые показатели репродуктивной функции женщины могут быть критериями интегральной оценки и контроля окружающей среды (Айламазян Э. К., 1990, 1991, 1992; Айламазян Э. К. и др., 1994, 1997, 1998). Тогда же был предложен комплекс показателей, необходимых и достаточных, на наш взгляд, для оперативной оценки, сравнения и контроля экологической ситуации в регионе.

В дальнейшем наша сотрудница Е. Г. Виноградова (1995) выполнила работу, доказавшую их экодиагностическую ценность и работоспособность для мониторинга среды обитания. В двух районах города — условно благополучном и неблагополучном по своим гигиеническим и экологическим характеристикам — были обследованы 400 беременных (по 200 в каждом районе) репрезентативных групп. Репрезентативность обеспечивалась специальным подбором женщин — в обоих районах обследовали только первобеременных в возрасте 20–30 лет, не менее 8 лет проживающих в данном районе с короткой миграцией (работа и проживание в одном и том же районе). Показано, что параметры, характеризующие течение беременности (частота угрозы прерывания беременности, раннего токсикоза и гестоза, самопроизвольных аборт, преждевременных родов, фетоплацентарной недостаточности, анемии и пиелонефрита беременных), в неблагополучном районе были хуже, чем в благополучном, причем разница показателей достигала 140 %, чаще 200–250 %, а иногда и 300–400 %. Такая же закономерность выявлена при рассмотрении частоты осложнений в родах (преждевременное излитие околоплодных вод, аномалии родовой деятельности, нефропатии в родах, кровотечение

в родах), а также при оценке состояния детей в перинатальный период. В неблагополучном районе в 2,5–4 раза оказалась выше частота гипертрофии плода, хронической внутриутробной гипоксии, гипоксии в родах, перинатальной гибели плода.

Изучение динамик этих же показателей в течение 17 лет показало, что в неблагоприятном по экологическим характеристикам районе и благоприятном районе имело место постепенное ухудшение ситуации, но в последнем оно происходило более низкими темпами. Эта часть работы подтвердила пригодность избранных показателей репродуктивной функции женщины для сравнения регионов с различной техногенной нагрузкой и мониторинга среды обитания. Определение доверительных границ основных количественных параметров репродуктивного здоровья женщины в благополучном районе в сравнении с ними показателей иных территориальных образований дает возможность оценить экологическую обстановку как благополучную или неблагополучную. Е. Г. Виноградова (1995) получила следующие доверительные границы наиболее информативных показателей, характеризующие благоприятную с экологической точки зрения ситуацию в регионе:

- частота угрозы прерывания беременности — 10,1 %;
- частота гестозов — 17,0 %;
- частота самопроизвольных абортов — 2,3 %;
- частота преждевременных родов — 7,4 %;
- частота преждевременного излития околоплодных вод — 11,3 %;
- частота аномалий родовой деятельности — 9,0 %;
- перинатальная смертность — 1,8 %;
- заболеваемость новорожденных — 43,2 %.

Впоследствии оказалось, что в районах с различной антропогенной нагрузкой и угасание репродуктивной функции женщины происходит разными темпами. Наша сотрудница И. А. Шутова (2000) изучала показатели половой сферы и состояние здоровья женщин в перименоструальный период. Обследовались женщины (по 100 в каждом районе) в возрасте 43–55 лет, проживающих и работающих в одном и том же районе не менее 18 лет, не имеющих хронических интоксикаций (злоупотребление никотином и алкоголем, отсутствие профвредности).

При обследовании обнаружены достоверные различия в возрасте наступления менопаузы, который у женщин из неблагополучного района был в среднем ниже на 3 года, чем у женщин из условно благополучного района. Учитывая уровень прогестерона в сыворотке крови в лютеиновую фазу цикла, выявили, что у женщин премено-

паузального периода из региона с неблагоприятными экологическими характеристиками почти в 2 раза чаще встречаются ановуляторные циклы и в 3 раза реже циклы без гормональной недостаточности яичников. Имелись также достоверные различия в типах нарушений менструального цикла: гиперменорея встречалась в 2,5 раза чаще в неблагополучном районе, чем в благополучном. У 6,3 % женщин пременопаузального периода, проживающих и работающих в неблагополучном регионе, была выявлена опсоменорея. В благополучном регионе больных опсоменореей не было. Определяя уровень гонадотропинов в раннюю фолликулярную фазу цикла, обнаружили повышение уровня ФСГ в крови у женщин из региона с неблагоприятными экологическими характеристиками по сравнению с уровнем его у женщин, проживающих в экологически благоприятном регионе вне зависимости от форм гормональной недостаточности яичников в пременопаузальном периоде. Наряду с этим уровень эстрадиола в крови у женщин с недостаточностью лютеиновой фазы цикла (НЛФ) и ановуляцией, проживающих в экологически неблагоприятном регионе, в раннюю фолликулярную фазу цикла был достоверно ниже этого показателя у женщин из благополучного по экологическим показателям района. При подсчете модифицированного менопаузального индекса (ММИ) выявили, что климактерический синдром протекает тяжелее у женщин пременопаузального и постменопаузального периодов, проживающих в регионе с неблагоприятной экологической ситуацией. Проведя исследование обменно-эндокринных нарушений, выявили, что у женщин перименопаузального периода из региона с неблагополучной экологической обстановкой чаще, чем у женщин из экологически благоприятного региона, встречались гипертоническая болезнь, ожирение, нарушение толерантности к глюкозе.

Таким образом, у жительниц менее благополучного в экологическом отношении индустриального района города чаще наблюдались циклы с ановуляцией, у них выше уровень ФСГ в пременопаузальном периоде и ниже уровень E_2 при НЛФ и ановуляции в раннюю фолликулярную фазу цикла, тяжелее протекает климактерический синдром, раньше наступает менопауза, чаще встречаются обменно-эндокринные нарушения в перименопаузе.

Показатели, превышающие частоту и выраженность нарушений половой сферы женщин, проживающих в экологически благополучном регионе, также свидетельствуют о неблагоприятном состоянии окружающей среды и могут быть использованы наряду с акушерскими показате-

лями для оперативной оценки экологической ситуации территории.

Преимущества предложенных показателей репродуктивного здоровья женщин вне и во время беременности мы видим в их простоте (для регистрации), доступности, объективности, надежности, достоверности, оперативности и, наконец, возможности выразить их количественно.

Предложенный комплекс показателей может быть положен в основу типологии территорий и составления экологических карт. Мы располагаем опытом составления таких карт. Е. Г. Виноградова картографировала один из районов города по наиболее информативным показателям репродуктивной функции женщины и выявила 5 особо неблагоприятных зон. Все они совпали с неблагоприятными участками, выявленными по основным экологически ориентированным показателям заболеваемости и смертности и по комплексной оценке среды по загрязненности воздуха, почв, состоянию растительности и распределению птиц. Следует при этом подчеркнуть, что экологическая типология территории на основе данных о характере и тяжести нарушений репродуктивного здоровья женщины безусловно менее дорогостоящая и более информативная процедура, чем типология района, составленная по результатам оценок на основе предельно допустимых величин.

Картографирование по количественным показателям репродуктивной функции женщины позволяют, кроме того, выделять микрорайоны, улицы и даже отдельные дома экологического неблагополучия, что в свою очередь позволяет более рационально строить планирование и работу органов охраны материнства и детства, охраны окружающей среды и социальной сферы, отдельных ЛПУ и их подразделений, распределять кадровые ресурсы и финансовые средства, проводить направленные профилактические мероприятия.

Таким образом, мы считаем, что в настоящее время сложились все условия для обобщения накопленных данных о феноменологии нарушений репродуктивного здоровья под влиянием факторов окружающей среды, выявления закономерностей такого влияния, определения их научного и практического значения. Иными словами, появилась необходимость выделить из комплекса экологических и медицинских наук специальную дисциплинарную область — экологическую репродуктологию.

Экологическая репродуктология — это область медицинских знаний, предметом которой является изучение экологически зависимых адаптационно-приспособительных и патологических реакций репродуктивной системы человека.

Задачи экологической репродуктологии в самом общем виде можно сформулировать как всестороннее изучение процессов адаптации репродуктивной сферы к воздействию природных, производственных, социальных и психологических факторов в различных сочетаниях и в разных физико-географических зонах. При этом речь идет, с одной стороны, об индивидуальных особенностях экологически зависимых реакций репродуктивной системы, а с другой, — об особенностях фертильности популяции людей, проживающих в разных биогеохимических ареалах.

В более конкретной форме их можно изложить следующим образом: выявление реакций, возникающих в репродуктивной системе под влиянием природных и антропогенных факторов и их сочетаний, а также под их суммарным воздействием; поиск итоговых (интегральных) критериев оценки процессов, обеспечивающих компенсацию экологически зависимых расстройств репродуктивной функции; разработка подходов и способов контроля процессов адаптации и кроссадаптации репродуктивной системы к экологическим стресс-негативным факторам; обоснование методов профилактики неблагоприятного воздействия на репродуктивную функцию повреждающих агентов окружающей среды и их коррекции; выбор наиболее информативных и оперативных количественных показателей репродуктивного здоровья человека для биологического (физиологического) нормирования среды обитания и экологического районирования территорий.

Эффективность и практическая ценность концепции экологической репродуктологии зависит от методологически безупречной организации изучения феноменологии адаптационного процесса на воздействие патогенных факторов среды — ответа организма в целом, но с указанием уровня (уровней) повреждения. Не меньшее значение имеет и обоснованное проектирование приемов и методов эпидемиологического анализа на экологическую репродуктологию для оценки популяционного (надорганизменного) типа адаптации.

Требуется особое обсуждение необходимости изучения (наряду со специфическим и общепатологическим) и конституционального компонента реактивности системы. Адаптация — это процесс, результат которого зависит не только от структурно-функционального ответа органа-мишени (или системы-мишени), но и от качественных и количественных параметров функционирования других, в том числе регуляторных систем организма. «Конституциональная составляющая» экологической адаптации, изученная с привлечением адекватных методов оценки центральной и вегетативной нервной систем, высшей нервной

деятельности, гормональной и иммунной систем с учетом доступных для выявления генетически обусловленных индивидуальных признаков позволит, на наш взгляд, решительно продвинуться в понимании сути экологической адаптации и путей эффективной профилактики экозависимой патологии вообще и репродуктивной патологии в частности.

До настоящего времени крайне недостаточно в изучении экологически зависимой патологии используются приемы и методы хронобиологии и хрономедицины. Речь идет не только о собственно циркадианных, циркосептидианных и сезонных ритмах изменения чувствительности живых систем к патогенным факторам различного происхождения (микробным токсинам, облучению, изменению температуры, шуму, вибрации, свету, некоторым химическим веществам, включая медикаменты), но и о ритмах восстановления функций, работающих с адаптационными перенапряжениями или уже нарушенных. Созданные с учетом законов биоритмологии рекомендации по организации труда и отдыха женщин позволят повысить эффективность адаптации (акклиматизации) к среде, могут стать предпосылками к улучшению их репродуктивного здоровья, будут способствовать правильному выбору времени и ритма назначения лечебных и профилактических мероприятий.

Таким образом, теоретическую базу экологической репродуктологии составляют закономерности и особенности различных типов адаптации организма; иными словами, все аспекты влияния среды обитания на организм следует рассматривать сквозь призму самой общей биологической парадигмы — учения об адаптации.

В практическом плане общей экологической репродуктологии также принадлежит объединяющая, связующая роль. В рамках клинической медицины ее предметной областью является болезнь, патология. Спектр экологически зависимой патологии весьма широк и охватывается такими клиническими дисциплинами, как акушерство, гинекология, перинатология, неонатология, педиатрия, медицинская генетика, невропатология, психиатрия, андрология и др. Можно не сомневаться в том, что этот список будет со временем расширяться: истинных масштабов экологической агрессии на репродуктивную функцию человека сейчас не знает никто.

С другой стороны, общая экологическая репродуктология имеет своим предметом не только болезнь, но и заболеваемость, т. е. включает популяционный уровень изучения экозависимых процессов. Это в определенном смысле роднит ее с общей эпидемиологией. Мы полагаем, что

было бы правильно максимально использовать теоретический потенциал и практический опыт всех структур санэпиднадзора и действовать совместно с ними.

Социальное значение экологической репродуктологии исключительно велико. Достаточно сказать, что она является областью медицинской науки и практики, формирующейся в интересах общественной и индивидуальной профилактики болезней, определяющих уровень здоровья населения страны в настоящем и будущем. С этой точки зрения экологическая репродуктология — часть профилактической медицины, и ее место в профилактической медицине и практическом здравоохранении приближается к ключевому.

Основные положения экологической репродуктологии можно сформулировать следующим образом (Э. К. Айламазян, 1992):

1. Репродуктивная система женщины высоко и особо чувствительна к воздействию неблагоприятных факторов среды любого происхождения и любой интенсивности, в том числе подпороговой.

2. В формировании экологически зависимой патологии репродуктивной системы имеют значение специфические, неспецифические (с преобладанием неспецифических, общепатологических) и конституциональные факторы.

3. Экологически зависимые нарушения проявляются клиническими, патофизиологическими, гормональными, биохимическими, иммунологическими симптомами, которые имеют большое сходство при воздействии разных природных и антропогенных факторов и в большинстве случаев носят односторонний, однотипный характер.

4. В клиническом (акушерском, гинекологическом, перинатальном и педиатрическом) отношении возникающие расстройства выражаются снижением фертильности, учащением патологии беременности и родов, повышением частоты нарушений менструального цикла, повышением частоты гиперпластических процессов, неспецифических хронических воспалительных заболеваний половых органов, ухудшением состояния плода и его гибелью вследствие гипотрофии, гипоксии, пороков развития, снижением качества здоровья новорожденного, увеличением неонатальных потерь, инвалидизацией детей и подростков.

5. Выраженность неблагоприятного воздействия природной и техногенной среды и предел устойчивости к ним организма женщины определяются ее фенотипом, возрастом, профессией и стажем, условиями быта, характером и выраженностью специфических и неспецифических повреждающих агентов, их сочетаниями и интенсивностью воздействия (т. е. дозой и экспозицией).

6. Экологически зависимые изменения в репродуктивной сфере женщины развиваются трехфазно. Исход беременности и родов, «судьба» плода и новорожденного зависят от того, в какой фазе адаптации к агрессии окружающей среды наступила беременность и протекала большая часть развития плода.

1-я фаза — острая дезадаптация. Она продолжается обычно около 3-х лет и характеризуется появлением острых нарушений репродуктивной функции. Они проявляются гормональной недостаточностью яичников, дисфункциональными маточными кровотечениями, острыми и подострыми воспалительными заболеваниями половых органов, гестозом и невынашиванием беременности.

2-я фаза — хроническая субкомпенсация, сопровождающаяся некоторым улучшением показателей репродуктивного здоровья. Она продолжается несколько лет и объясняется достижением нового уровня адаптации организма женщины к действию неблагоприятных факторов окружающей среды, природной, техногенной, в том числе производственной.

3-я фаза — декомпенсация, или истощение адаптивных возможностей организма. В этот пери-

од появляются стойкие, часто необратимые нарушения репродукции.

7. Вредному воздействию неблагоприятных факторов среды обитания подвергаются также половые клетки и ранние стадии формирования эмбриона.

8. Экологически зависимая патология репродуктивной системы формируется при нарушении всех типов адаптации — молекулярного, надмолекулярного, клеточного, тканевого, системного, регуляторного, адаптации организма, адаптации популяции и социальной адаптации.

На наш взгляд, работы, направленные на изучение и решение общих и частных вопросов экологической репродуктологии, приобретают особое значение в настоящее время, когда в стране сложилась затяжная неблагоприятная демографическая ситуация, которая, по оценкам экспертов, будет сохранять негативные тенденции не менее 20 ближайших лет.

GENERAL AND PARTICULAR PROBLEMS OF ECOLOGICAL REPRODUCTION

Ailamazyan E. K., Beljaeva T. V.

В. С. Баранов, Т. Э. Иващенко,
Е. В. Баранова¹

Научно-исследовательский институт
акушерства и гинекологии
им. Д. О. Отта РАМН, Санкт-Петербург;
¹Овернский университет,
Клермонт-Ферранд, Франция

ТЕСТИРОВАНИЕ ГЕНОВ СИСТЕМЫ ДЕТОКСИКАЦИИ В ПРОФИЛАКТИКЕ НЕКОТОРЫХ МУЛЬТИФАКТОРИАЛЬНЫХ БОЛЕЗНЕЙ

■ Расшифровка генома человека имеет решающее влияние на современную медицину. Она уже привела к возникновению нового научно-практического направления — предиктивной медицины, отличительные особенности которой индивидуальность и профилактическая направленность. Важным разделом предиктивной медицины является тестирование генов метаболизма, ответственных за состояние системы детоксикации организма. Кратко рассмотрены оригинальные данные, касающиеся таких частых заболеваний, как эндометриоз, привычное невынашивание, бронхиальная астма, гестоз. Обосновывается целесообразность наличия индивидуального генетического паспорта и индивидуальной карты репродуктивного здоровья.

■ **Ключевые слова:** гены метаболизма системы детоксикации, предиктивная медицина, эндометриоз, генетический паспорт

Введение

Расшифровка генома человека, завершившаяся в июне 2000 г. созданием «чернового», а в апреле 2003 г. окончательного варианта всей последовательности гигантской ($3,3 \times 10^9$ пар нуклеотидов) молекулы ДНК, представляет собой не только огромный вклад генетики в фундаментальные науки о человеке, но и явилась решающей предпосылкой к возникновению нового научно-практического направления — молекулярной медицины.

Последнюю можно определить как медицину, в которой кардинальные проблемы практического здравоохранения, связанные с диагностикой, профилактикой, лечением наследственных и наиболее распространенных мультифакториальных болезней (сердечно-сосудистые заболевания, диабет, различные опухоли и др.) решаются на молекулярном уровне с использованием нуклеиновых кислот (ДНК, РНК) и продуктов их экспрессии (белков) [1, 2]. Основу методологии молекулярной медицины составляют современные представления о структуре генома человека, его генах, их функциональных взаимодействиях, о так называемых генных сетях — генных ансамблях, обеспечивающих те или иные функции организма или морфогенетические процессы [3]. Внедрение молекулярной медицины в практическое здравоохранение настоятельно требует овладения знаниями молекулярной биологии и генетики не только учеными всех разделов медицинской науки, но и врачами разных специальностей, организаторами здравоохранения. Ее главные отличительные особенности — профилактическая направленность и индивидуальность, то есть ориентация на конкретного человека [4].

Предиктивная медицина

Представляет собой одно из направлений молекулярной медицины, основанное на результатах и методах расшифровки генома человека, которые позволяют выявлять людей с повышенной чувствительностью к тому или иному заболеванию, адекватно интерпретировать полученные результаты и разрабатывать на основании полученных данных эффективные схемы индивидуальной профилактики и лечения.

Составление «генной сети» каждого заболевания, идентификация в ней «главных» и «вспомогательных» генов, анализ ассоциации их полиморфизмов с конкретным заболеванием, разработка на этой основе комплекса профилактических мероприятий для конкретного пациента составляют стратегическую основу предиктивной медицины [1, 5].

Справедливости ради необходимо отметить, что впервые термин «предиктивная медицина» был применен еще 25 лет назад лауреатом Нобелевской премии Ж. Доссе, прозорливо угадавшим ассоциацию определенных антигенов главного комплекса гистосовместимости HLA

с некоторыми частыми заболеваниями. Однако реально второе рождение предиктивной медицины происходит только сейчас, когда уже расшифрована молекулярная структура не только комплекса HLA, но и многих тысяч других генов человека.

Установлено, что практически все гены человека имеют в своей структуре молекулярные отличия (полиморфизмы), приводящие к синтезу белков с несколько измененными структурными и функциональными характеристиками. Тестирование функциональных полиморфизмов различных генов человека, вовлеченных в генную сеть того или иного мультифакторного заболевания, составляет молекулярную основу предиктивной медицины [2]. Каждый человек генетически неповторим и, соответственно, для каждого человека характерен свой уникальный биохимический портрет. Именно его особенности предопределяют врожденную предрасположенность человека к тем или иным заболеваниям. Болезни выбирают нас еще до нашего рождения [5].

Тестируя полиморфизмы генов, выясняя сильные или слабые звенья своего генома, мы можем узнать какая патология и с какой вероятностью ожидает каждого из нас в будущем. Автор знаменитой модели двухспиральной молекулы ДНК лауреат Нобелевской премии Д. Д. Уотсон так образно выразил эту мысль: «Было принято считать, что наша судьба в наших звездах. Однако теперь мы точно знаем, что она записана в наших генах». Тестируя гены, мы можем заглянуть в нашу судьбу, оценить слабые и сильные стороны своего здоровья. Важно, однако, подчеркнуть, что генетическое тестирование дает возможность только выявить имеющиеся в геноме тенденции к развитию будущих болезней, повышенную чувствительность человека к тем или иным заболеваниям, но не ставит окончательный диагноз. Тем не менее этой информации достаточно, чтобы, исходя из современного врачебного опыта, наметить пути их ранней профилактики.

Генетическое тестирование наследственной предрасположенности уже достаточно широко практикуется во многих частных лабораториях и диагностических центрах Западной Европы и Америки. Созданы большие корпорации типа Myriad Genetics (США) Genogense Diagnostics (Австрия), Syona (Великобритания) по производству соответствующих диагностикумов и тестированию образцов, присланных по почте. Генетическое тестирование в целях выявления наследственной предрасположенности к различным мультифакторальным болезням в России только начинается и пока сосредоточено лишь в единичных лабораториях Санкт-Петербурга, Москвы, Уфы, Томска и Новосибирска. Список болезней с наслед-

ственной предрасположенностью, для которых уже реально генетическое тестирование в Санкт-Петербурге, приведен в табл. 1. В общей сложности он включает более 25 нозологий, в том числе и такие распространенные, как ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, гипертония, рак молочной железы, рак легкого, рак предстательной железы, наркомания, бронхиальная астма, остеопороз и некоторые другие.

Гены системы детоксикации

Деградация и выведение из организма всех инородных веществ (ксенобиотиков), включая лекарственные препараты, осуществляются системой особых генов — генов метаболизма, ранее называемых генами детоксикации и даже генами «внешней среды» [1].

Именно эти гены, точнее их полиморфные варианты, определяют индивидуальные особенности реакции организма на различные химические препараты и пищевые продукты. Генетические полиморфизмы (мутации), которые приводят к полному отсутствию соответствующего белка либо к появлению ферментов с измененной, как правило, более низкой, чем в норме, активностью, и являются причиной выраженной индивидуальной вариабельности реакции организма на лекарственные препараты, промышленные загрязнения, сельскохозяйственные яды и пр.

Многочисленные эпидемиологические исследования указывают на то, что практически все широко распространенные заболевания, включая почти 90 % всех раков, в той или иной мере связаны с неблагоприятными внешними факторами, среди которых видное место принадлежит курению и продуктам питания. Различные химические токсины, воздействуя на организм, могут провоцировать начало этих заболеваний. Гены, детерминирующие реакцию организма на канцерогены и экзотоксины, кодируют белки, которые по-разному взаимодействуют с канцерогенами. Поэтому в зависимости от особенностей генома различные индивидуумы могут сохранять устойчивость или, наоборот, обнаруживать повышенную чувствительность к этим повреждающим агентам [1].

Большинство ксенобиотиков, попадая в организм, не оказывает прямого биологического эффекта, но вначале подвергается различным превращениям, так называемой биотрансформации. Биотрансформация ксенобиотиков завершается их выведением из организма. Как правило, она представляет собой многоступенчатый, «каскадный» процесс, в котором одновременно или поочередно участвуют многие ферменты детоксикации. В наиболее типичном варианте биотрансформация

самых разных ксенобиотиков представлена трех-этапным процессом, включающим активацию (фаза 1), детоксикацию (фаза 2) и выведение (фаза 3).

Гены, кодирующие ферменты детоксикации, характеризуются значительным полиморфизмом первичной молекулярной структуры, обнаруживают существенные популяционные, этнические и расовые вариации, связанные с историческими сложившимися традициями, различиями продуктов питания, географической среды обитания, эпидемиями инфекционных заболеваний и пр.

Риск каждого заболевания или патологического состояния возрастает при неблагоприятных сочетаниях функционально неполноценных вариантов нескольких генов, обеспечивающих разные фазы детоксикации. Это позволяет объединить их в группы, наиболее полно на сегодняшний день характеризующие патогенез того или иного заболевания. Типичными представителями фазы 1 являются гены систем цитохромов и гидролаз, фазы 2 — гены семейства трансфераз (глутатион-трансферазы, сульфанил-трансферазы, ацетил-трансферазы и др.).

Многие частые заболевания провоцируются неблагоприятными сочетаниями генов детоксикации, точнее наличием в организме функционально неполноценных вариантов этих генов, которые приводят к синтезу излишне активных или, наоборот, что встречается чаще, функционально ослабленных форм таких ферментов.

Роль генов системы детоксикации в провокации некоторых распространенных болезней, в том числе и в акушерско-гинекологической патологии, подробно изучается в лабораториях авторов уже в течение многих лет. Рассмотрим основные результаты этих исследований.

Заболевания, ассоциированные с полиморфными вариантами генов системы детоксикации

Эндометриоз — одно из наиболее распространенных женских заболеваний, которым страдают от 10 до 55 % всех женщин. Помимо выраженного болевого синдрома, болезнь не редко ведет к бесплодию и может осложняться злокачественным перерождением эктопически расположенных островков децидуальной ткани. В серии исследований нами было установлено, что эндометриоз чаще развивается у женщин с нулевыми аллельными вариантами генов 2-й фазы детоксикации глутатион-трансферазы M1 и T1 (GSTM1 0/0 и GSTT1 0/0) в сочетании с медленной формой N-ацетилтрансферазы (NAT-2). Важно отметить, что в отдельности положительную ассоциацию с эндометриозом обнаруживал только нулевой вари-

ант гена GSTT1. Вместе с тем при сочетании в генотипе женщины функционально неполноценных аллелей сразу двух различных генов метаболизма GSTT1 и GSTM1 или GSTT1 и NAT2, вероятность болезни возрастает в 4 и даже в 10 раз соответственно [6]. Дальнейшие исследования показали, что женщины с неблагоприятным в отношении эндометриоза генотипом не только имеют больше шансов заболеть, но лечение таких женщин с помощью гормональных и иммуномодулирующих препаратов значительно менее эффективно, чем больных с нормальными вариантами этих же генов [7].

Таким образом, тестирование генов фазы 2 системы детоксикации GSTM1, GSTT1 и NAT2 может рассматриваться не только как метод выявления женщин с наследственной предрасположенностью к этому тяжелому заболеванию, но и как метод прогнозирования результатов эффективности гормонотерапии и выработки стратегии медикаментозной терапии.

Высоко достоверная корреляция функционально неблагоприятных аллелей генов детоксикации (GSTM1, GSTT1) установлена нами и в отношении таких тяжелых заболеваний, как бронхиальная астма [8] и тяжелый хронический бронхит [9]. Так, сочетание нулевых генотипов генов GSTT1-1 и GSTM-1 среди больных atopической бронхиальной астмой встречается в 4 раза чаще, чем в среднем у населения Северо-Западного региона России. Как показывают наши исследования, риск заболеть бронхиальной астмой у лиц с генотипом GSTM10/0–GSTT1 0/0 почти в 7 раз выше, чем в среднем в популяции. Наличие столь высокой положительной корреляции открывает реальные возможности для предиктивного тестирования этого заболевания у детей в семьях высокого риска. Раннее досимптоматическое выявление таких носителей открывает широкие перспективы для эффективной профилактики этого тяжелого заболевания.

Наши наблюдения также показывают, что сочетание в геноме сразу нескольких нулевых аллельных вариантов GSTM10/0; GSTT1 0/0 с медленной формой плацентарной глутатион-трансферазы (GSTP1) встречается в 3 раза чаще у женщин с привычным невынашиванием, которым страдают 10–25 % всех женщин [10]. Поэтому у бесплодных супружеских пар, страдающих привычным невынашиванием, целесообразно наряду с другими лабораторными и клиническими тестами проводить анализ аллельных вариантов генов системы детоксикации.

Интересно, что полиморфизм гена плацентарной формы глутатион-трансферазы (GSTP1), согласно нашим наблюдениям, обнаруживает положительную ассоциацию не только с привычным

невываиванием, но и с развитием гестозов. Наряду с другими генами, составляющими генную сеть этой тяжелой акушерской патологии (ACE, eNOS, PLAT, PAI-1, TNF- α), его целесообразно тестировать для выявления женщин групп повышенного риска гестоза.

Установлено, что у курильщиков с делециями в генах GSTM1 и GSTT1 и, как следствие, с отсутствием этих ферментов, риск заболеть раком легких примерно в 3 раза выше по сравнению с курильщиками без дефицита этих ферментов. У них же почти в 4 раза выше риск цирроза печени на фоне употребления алкоголя. Еще выше (почти в 20 раз) риск рака молочной железы у курящих женщин с дефицитом GSTM1 и медленной формы N-ацетилтрансферазы (NAT-2).

Все эти наблюдения свидетельствуют о том, что факторы внешней среды играют важную роль в этиологии таких частых социально значимых заболеваний, как эндометриоз, гестозы, хронический обструктивный бронхит и привычное невынашивание, цирроз печени, рак легких и молочной железы. Тестирование соответствующих генов позволяет не только выявить лиц с повышенным риском этих заболеваний, но и оптимизировать стратегию их лечения.

В заключение этого раздела следует обратить внимание на то, что согласно нашим данным среди населения Северо-Западного региона России и Санкт-Петербурга частота лиц с заведомо неблагоприятным сочетанием аллелей системы детоксикации (GSTT-1, GSTM-1, NAT-2s) составляет около 7–10 %. В свете рассмотренных данных складывается впечатление, что уже сейчас целесообразно проведение массового генетического тестирования населения в целях выявления лиц групп повышенного риска всех вышеперечисленных заболеваний. Их своевременная, досимптоматическая профилактика кажется доступной и оправданной. Однако реальная ситуация не представляется столь однозначной. Мы вернемся к ее рассмотрению в заключительной части обзора.

Генетический паспорт

В настоящее время во многих диагностических центрах России широко применяются молекулярные методы в целях диагностики генных болезней, выявления гетерозиготного носительства патологических мутаций в семьях высокого риска, для досимптоматической диагностики болезней с поздней манифестацией и для целей геномной дактилоскопии (идентификации личности). Постепенно набирает силу и генетическое тестирование в рамках предиктивной медицины. Очевидно, что в результате этих анализов происходит накопление генетических данных как о геноме отдельных индивидуумов, так и о целых семьях, то есть посте-

пенно формируются индивидуальные и семейные базы ДНК-данных, что может рассматриваться как «генетический паспорт». Информация, содержащаяся в этом поистине уникальном документе, должна помочь избежать жизненных коллизий, связанных с игнорированием индивидуальных особенностей генома, то есть своей наследственности. Она позволяет полнее реализовать врожденные генетические способности и представляет несомненную ценность для потомков.

Повсеместное внедрение в современную медицину методов молекулярной диагностики по сути уже сделало реальной идею генетического паспорта. Он уже существует *de facto*. Число генетических тестов, составляющих его основу, уже достигает 100 и продолжает быстро увеличиваться.

Важно отметить, что генетический паспорт в своем полном варианте должен включать результаты не только исследования генов «предрасположенности», но и тестирования бессимптомного носительства мутаций генов наиболее частых наследственных болезней (гемофилия, муковисцидоз, фенилкетонурия, мн. др.). Кроме того, такой паспорт должен содержать информацию о карiotипе пациента, а также его уникальный генетический номер. В настоящее время диагностические возможности существующих молекулярных лабораторий и центров России, в том числе и Санкт-Петербурга, позволяют обеспечить достаточно полный набор таких генетических тестов.

Не трудно предвидеть, что уже в ближайшем будущем такой генетический паспорт может обрести право гражданства, а генетическое тестирование станет столь же обыденным и популярным, как и любые другие лабораторные анализы (например, группы крови, резус-фактор, инфекции и пр.).

В каком же возрасте следует подумать о собственном генетическом паспорте? Согласно рекомендациям ВОЗ, генетическое тестирование должно проводиться с учетом добровольного, сознательного согласия тестируемого. Формально это означает, что важная генетическая информация может быть получена сравнительно поздно, когда ее полезность для тестируемого и его близких родственников уже в значительной мере утрачена. Однако, принимая во внимание ее значение для здоровья ребенка, гармоничного формирования его личности, рационального питания, эффективного образования, спортивных занятий, оптимальной профориентации и пр., составление такого генетического паспорта уже в раннем возрасте представляется вполне оправданным сегодня.

Нельзя исключить и того, что по мере решения этических и социальных проблем, связанных с исследованиями генома человека, генетическое тестирование будет проводиться значительно чаще и в более раннем возрасте, чем рекомендуется в настоящее время.

Не может, однако, вызывать возражений и должно приветствоваться всеми медицинскими

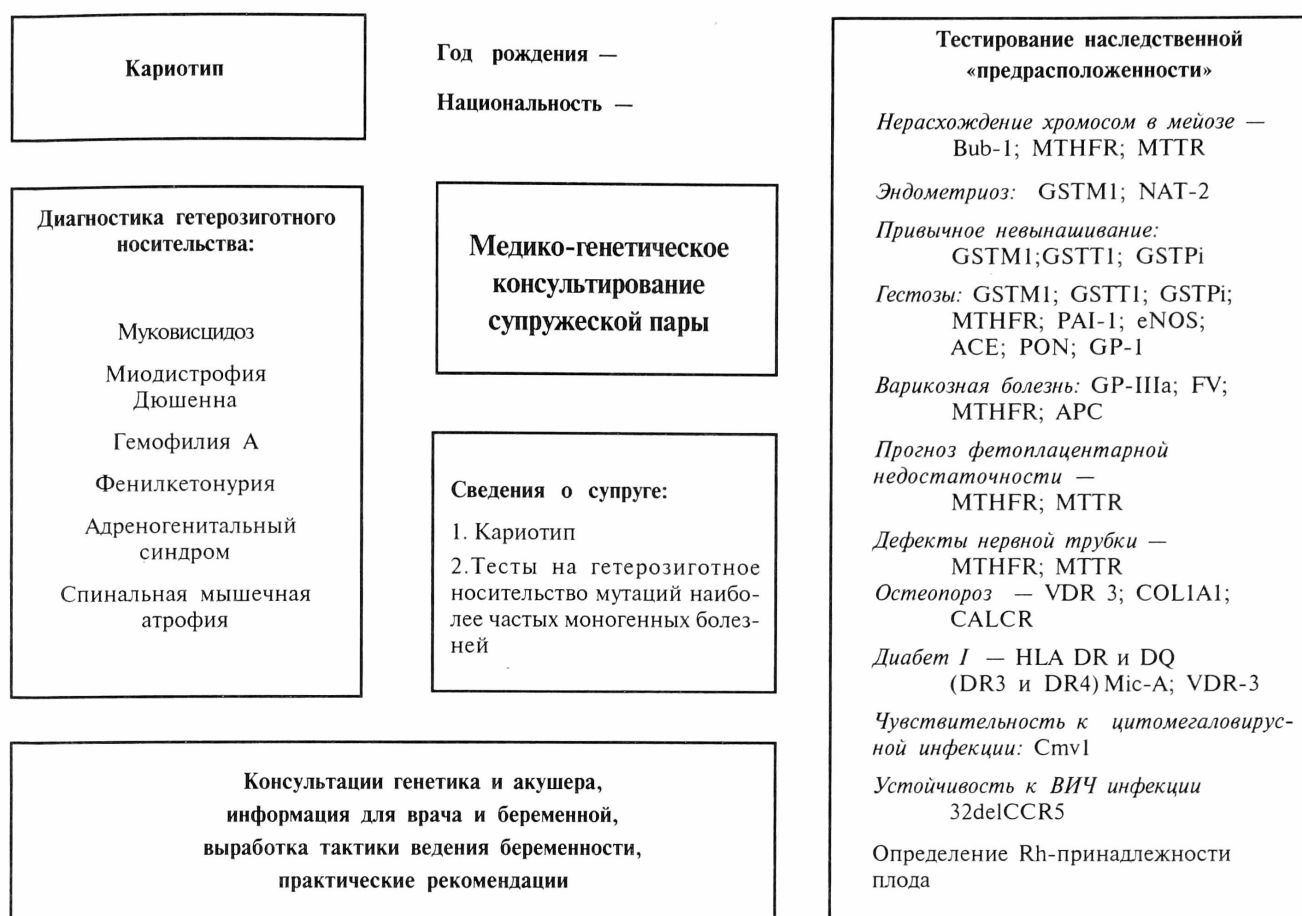


Рис. 1. Генетическая карта репродуктивного здоровья

работниками составление генетического паспорта любого объема после достижения сознательного возраста. Уже сейчас все более популярной становится идея генетического тестирования для будущих супругов, спортсменов-профессионалов, людей экстремальных профессий и лиц, просто заинтересованных в информации о собственном геноме. Серьезно обсуждается большая практическая значимость генетического паспорта беременной, названного нами «Генетической картой репродуктивного здоровья». Карта рассчитана на семью, планирующую ребенка, либо на женщину ранних сроков беременности. Вариант генетической карты, уже применяемый в НИИАГ им. Д. О. Отта РАМН, приведен на рис. 1. Важное место в ней, как и в «общегражданском» генетическом паспорте, отводится тестированию генов системы детоксикации [4].

Напомним, что максимальная польза от генетического паспорта (генетической карты) может быть получена только в том случае, если генетическое тестирование будет завершаться полноценной консультацией высококвалифицированного специалиста по медицинской генетике вместе с семейным врачом. Их рекомендации должны касаться не только конкретной патологии, но носить значи-

тельно более развернутый характер, содержать информацию, необходимую для максимально эффективной полноценной и здоровой творческой жизни тестируемого. В случае установления фактов наследственной предрасположенности к тому или иному заболеванию особенно важным представляется разработка комплекса конкретных рекомендаций для тестируемого, его лечащего врача, а также лечебно-профилактических мероприятий по предотвращению развития заболевания.

Заключение

Среди других генов, определяющих повышенную чувствительность человека к различным заболеваниям, важное место принадлежит генам системы детоксикации. Учитывая их универсальность в процессах инактивации ксенобиотиков и эндогенных токсинов, важную роль в транспорте гормонов и других процессах клеточного метаболизма, тестирование аллельных вариантов этих генов может быть рекомендовано при самых различных патологических состояниях. Оно несомненно показано в популяционных исследованиях при оценке токсического действия на человека вредных экологических факторов, особенно про-

мышленных и сельскохозяйственных ядов, оценки особенностей индивидуальной чувствительности к лекарственным препаратам, выбора оптимальной стратегии медикаментозной терапии. Вместе с тем достаточно высокая частота функционально неполноценных вариантов этих генов в популяции наводит на мысль о наличии каких-то определенных эволюционных преимуществ их полиморфизма для человека. В частности, более эффективная терапия ряда заболеваний (кроме эндометриоза) при отсутствии некоторых ферментов фазы 2 системы детоксикации в связи с более длительным пребыванием метаболитически активных форм фармпрепаратов в организме. Несмотря на определенные расовые и этнические различия, в популяциях, безусловно, существует определенный сбалансированный полиморфизм различных аллелей (вариантов) генов системы детоксикации. Точные причины, поддерживающие такое равновесие, требуют дальнейшего изучения. В настоящее время нами уже проводятся исследования по сравнению частот функционально неблагоприятных аллелей разных генов, в том числе и генов системы детоксикации в разных возрастных группах — от новорожденных до лиц в возрасте старше 80 лет.

Согласно прогнозам авторитетных специалистов золотой век предиктивной медицины наступит только через десять лет, когда будет накоплено достаточно информации о генетических сетях разных заболеваний и реальной предиктивной ценности различных генетических тестов. Нет, однако, сомнений в том, что уже сегодня, работая в области предиктивной медицины, scrupulously сопоставляя данные генетического анализа с результатами лабораторных и клинических исследований, можно не только существенно укрепить научные основы этого многообещающего научного направления постгеномной эры, но и принести ощутимую практическую пользу в деле профилактики многих тяжелых недугов.

Литература

1. Баранов В. С., Баранова Е. В., Иващенко Т. Э., Асеев М. В. // Геном человека и гены предрасположенности. (Введение в предиктивную медицину): Интермедика СПб. — 2000. — 271 с.
2. Collins F. S., McKusick V. A. Implications of the Human Genome Project for medical science//JAMA. 2001. Feb 7. V. 285. — N 5. — P. 540–544.
3. Колчанов Н. А., Ананько Е., Колчанов Ф. А., Подколюдная О. А., Игнатова Е. В., Горюховская Т. Н., Степаненко И. Л. Генные сети. Мол. Биол. 2000, 34, № 4. — С. 533–544.
4. Айламазян Э. К., Баранов В. С. Молекулярная медицина — новое направление в акушерстве и гинекологии//Акушерство и гинекология. — 2002. — № 4. — С. 9–14.
5. Баранов В. С. Гены предрасположенности или болезни, которые нас выбирают. Наука в России. — 2003. — № 1. — С. 27–31.
6. Иващенко Т. Э., Швед Н. Ю., Крамарева Н. А., Айламазян Э. К., Баранов В. С. Анализ полиморфных аллелей генов, кодирующих ферменты 1 и 2 фазы детоксикации у больных эндометриозом//Генетика. — 2002. — Т. 38. — № 11. С. 1–5.
7. Швед Н. Ю., Иващенко Т. Э., Крамарева Н. Л., Асеев М. В., Баранов В. С. Ассоциация аллельных вариантов некоторых генов детоксикации с результатами лечения больных эндометриозом. Мед. Генет. — 2002. — № 5. — С. 242–245.
8. Ivaschenko T. E., Sideleva O. G., Baranov V. S. Glutathione-S-transferase micro and theta gene polymorphisms as new risk factors of atopic bronchial asthma//J. Mol. Med. — 2002 Jan; 80 (1): 39–43.
9. Baranova H., Perriot J., Alhuissan E. et al. Peculiarities of the GSTM1 0/0 genotype in French heavy smokers with various types of chronic bronchitis//Hum. Genet. — 1997. Vol. 99. — P. 822–826.
10. Беспалова О. Н., Аржанова О. Н., Иващенко Т. Э., Асеев М. В., Айламазян Э. К., Баранов В. С. Генетические факторы предрасположенности к привычному невынашиванию беременности ранних сроков//Журн. акушерства и женских болезней. — 2001. — Т. 2. — С. 8–13.

INVOLVEMENT OF DETOXIFICATION SYSTEM ENZYMES IN PATHOGENESIS OF SOME COMMON MULTIFACTORIAL DISEASES. PREDICTIVE GENETIC TESTING

Baranov V. S., Ivaschenko T. E., Baranova E. V.

■ **The summary:** The review summarizes the original data concerning involvement of some genes participating in Phase I and Phase II of detoxification systems in the origin, progression and treatment efficiency of such common multifactorial diseases as endometriosis, bronchial asthma, alcoholic cirrhosis, habitual miscarriages, gestosis, lung cancer, chronic bronchitis etc. Of special theoretical and practical value of these studies is an identification of highly nonrandom association of particular functionally inferior alleles of the genes belonging to glutathione-S-transferase super-gene family (GSTM1 (0), GSTT1 (0), GSTP1 (s) as well as N-acetyl transferase - NAT-2 (s) with these diseases. Thus molecular testing of these alleles might be recommended as feasible predictive test for personal predisposition evaluation, for estimation of remote prognosis and for the treatment strategy in at least some of these diseases. Somewhat about 5–7% of all population in the North-West of Russia possess the most unfavorable combinations of GST genes genotypes (GSTM10/0, GSTT10/0, GSTP1 s/s). Early identification of these individuals by means of genetic screening supplemented with subsequent adequate social and medical care should be considered as feasible social program for efficient prevention of these diseases at the national level. Relying on these data as well as on the polymorphism studies and common mutation identification of other genes the idea of Genetic Form for the pregnant women is suggested and briefly discussed. Implementation of new sophisticated and highly productive molecular techniques amenable for the widespread population gene polymorphism screening becomes highly advisable.

■ **Key words:** detoxification system enzymes, predictive genetic testing, endometriosis, genetic passport

С. Купесик, А. Курьяк,
А. Аксамийя

Отделение акушерства и гинекологии,
Медицинская школа Университета
г. Загреба;
Больница Святого Духа, г. Загреб,
Хорватия

УГРОЖАЮЩИЙ ВЫКИДЫШ: ВОЗМОЖНОСТИ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ДИАГНОСТИКИ*

■ В статье представлены сведения об этиологии самопроизвольного аборта, а также излагаются современные представления о возможностях ультразвуковой диагностики этой патологии беременности.

■ Ключевые слова: самопроизвольный аборт, ультразвуковая диагностика

Невынашиванием беременности называется ситуация, когда беременность спонтанно прерывается до достижения плодом жизнеспособного возраста [1]. Одним из патологических симптомов являются кровянистые выделения из половых путей. Угрожающий аборт — это клинический термин, применяющийся для описания этого симптома в течение первых 20 недель беременности [2]. При неполном выкидыше только часть плодного яйца выходит за пределы матки. При полном аборте плодное яйцо отторгается целиком [9]. Самопроизвольный аборт является наиболее частым осложнением беременности. К сожалению, иногда мы не всегда имеем информацию о том, что женщина была беременной, и произошел самопроизвольный аборт. Если учитывать эти случаи, частота самопроизвольных абортов может достигать 70 %. Необходимо отметить, что только одна треть эмбрионов продолжает свое развитие и 50 % выкидышей происходит до срока ожидаемой менструации [3, 4]. От 30 % до 40 % беременностей прерывается после имплантации, и только 10–15 % из них сопровождаются клинической симптоматикой (кровянистые выделения из половых путей или кровотечение, боли в животе) [4–6]. Из всех клинически установленных беременностей 15–20 % завершаются абортом и 25 % женщин имели как минимум один аборт в течение жизни. Выделяют несколько групп факторов, приводящих к самопроизвольному аборту [12]:

1. *Возраст женщины* (риск спонтанного аборта выше у женщин старшего возраста);

2. *Генетические факторы* (хромосомные аномалии, генные заболевания).

3. *Вредные привычки*. Курение, алкоголь и употребление большого количества кофе связаны с повышенным риском повторных выкидышей [14]. При этом степень риска пропорциональна количеству выкуриваемых сигарет. Однако исследования, проведенные в последнее время, не смогли подтвердить связь повышенного риска самопроизвольного аборта с количеством употребляемого кофеина [15].

4. *Эндокринные факторы* (заболевания щитовидной железы, сахарный диабет и др.).

5. *Анатомические причины*. У 12–15 % женщин с привычным невынашиванием имеются те или иные пороки развития матки [12].

6. *Инфекционные причины*.

7. *Тромбофилия*. Основной причиной тромбоза при беременности является наследственная предрасположенность к гиперкоагуляции, особенно при мутации фактора V Лейден. Недостаточность антитромбина III, протеина С и протеина S наследуется по аутосомно-доминантному признаку и определяют 10–15 % случаев семейного тромбоза. Мутации протромбинового гена и фактора V Лейден являются наиболее частыми наследственными причинами венозной тромбоэмболии [18]. Мутация фактора V Лейден встречается

* Перевод с англ. Коростынской Т. А., Когана И. Ю.

приблизительно у 30 % больных с тромбозомбонией [19]. Наибольшая частота (3–4 % от общей популяции) мутации фактора V Лейден обнаруживается у европейцев, а ее встречаемость в популяциях неевропейского происхождения очень редка, что, возможно, объясняет низкую частоту случаев тромбозомбонических заболеваний в Африке, Азии и у коренных жителей Америки [20]. Считается, что мутация возникла приблизительно 21 000–34 000 лет назад [21]. Еще одно наиболее часто наследуемое заболевание — это мутация в гене, кодирующем протромбин [18, 22]. По подсчетам распространенность этой аномалии в белой популяции колеблется в пределах от 0,7 до 4 % [23].

8. *Иммунологические проблемы.* Иммунологические проблемы могут быть разделены на две группы: аутоиммунные (собственные антигены) и аллоиммунные (чужеродные антигены). Результатом аутоиммунного процесса являются такие антифосфолипидные антитела, как волчаночный антикоагулянт и антикардиолипиновые антитела. Проведенные исследования показали, что 10–16 % женщин с привычными выкидышами имели антифосфолипидные антитела [2, 3]. Эти антитела также связаны с задержкой роста и гибелью плода. Другие виды антифосфолипидных антител не были связаны с повторными выкидышами [24]. При наличии высокого титра антифосфолипидных антител беременным с привычным невынашиванием, начиная с ранних сроков беременности, назначают комбинацию низких доз аспирина (80 мг в день) и гепарина [25, 26, 27]. Однако, к сожалению, лечение не всегда бывает успешным. Аллоиммунитет имеет значение при любых выкидышах, связанных с ненормальной иммунной реакцией матери на антигены плацентарной или плодовой ткани. Обычно для поддержания беременности требуется образование блокирующих факторов (вероятно, комплексов антитело-антиген), которые предотвратили бы отторжение матерью плодовых антигенов. Высказывалось предположение о том, что супружеские пары с повторными выкидышами имеют повышенное количество человеческих лейкоцитарных антигенов, состояние, при котором организм матери не может вырабатывать блокирующие антитела. Однако многие исследователи не смогли подтвердить, что при повторных выкидышах у обоих супругов человеческие лейкоцитарные антигены обнаруживаются в более значительных количествах [28], и их рандомизированные исследования, проводившихся с плацебо-контролем, не смогли продемонстрировать благоприятного влияния в этих случаях иммунотерапии [29].

В 60 % случаев причина неудавшейся беременности остается неизвестной [11].

При кровотечении из половых путей и установлении факта маточной беременности на тактику ведения влияют такие факторы, как срок беременности, наличие признаков жизнедеятельности плода (живого эмбриона), полный или неполный аборт.

Ультразвуковое исследование стало незаменимым диагностическим инструментом для наблюдения за развитием беременности на ранних сроках. При этом введение трансвагинальной эхографии значительно увеличило возможности ранней диагностики, а применение цветного доплеровского картирования предоставило возможность проводить исследования гемодинамики. В настоящее время УЗИ считается наилучшим диагностическим методом определения осложнений беременности на ранних сроках.

В случае самопроизвольного аборта **внутриматочные гематомы** визуализируются в виде эхонегативного полукруга или клинообразной структуры между тканью хориона и стенкой матки [37]. По локализации их разделяют на ретроплацентарные, субхорионические, краевые или супрацервикальные [37, 39, 40]. Наиболее неблагоприятными являются большие центральные ретроплацентарные гематомы, которые приводят к отслойке части хориона от децидуальной оболочки.

В табл. 1 приведены данные о частоте спонтанных абортов и преждевременных родов у пациенток с наличием внутриматочной гематомы [37]. Выделяют два основных критерия, определяющих исход беременности: локализация и величина гематомы. По данным Kurjak A. согр., локализация гематомы является более информативным признаком в плане прогноза исхода беременности, чем ее размер [37, 40]. Так, лучший прогноз имеется при наличии субхориальных супрацервикальных гематомах, поскольку в связи с возможным дренажом содержимого гематомы через цервикальный канал не происходит механической компрессии формирующейся плаценты и нарушения плацентарного кровообращения. Имеются также сведения о более высокой частоте спонтанных абортов при локализации гематомы в области дна и тела матки [37]. Ретроплацентарная центральная гематома — наиболее неблагоприятная, поскольку она вызывает наиболее тяжелые нарушения маточно-плацентарной циркуляции [41]. Большинство беременностей, закончившихся спонтанным абортом, имели гематому, расположенную центрально (70 %). В табл. 2 приводятся данные об исходах беременности в зависимости от локализации гематомы [37].

Современные ультразвуковые приборы позволяют также определить размер (объем) гемато-

Таблица 1

Частота самопроизвольных абортов и преждевременных родов у беременных с наличием субхориальной гематомы (N=59) и в группе контроля (N=135)

Группы	Самопроизвольные аборты			Преждевременные роды	
	N	n	%	n	%
Контроль	135	8	6,0	9	7
Субхориальная гематома	59	10	17,5	3	5
Всего	194	18	9,2	12	6,2

* P vs. controls. Fisher exact test: one-tail P = 0,006, two-tail P = 0,02.
По [37], с разрешения

Таблица 2

Локализация гематомы и исход беременности

Локализация гематомы	Спонтанные аборты			Преждевременные роды	
	N	n	%	n	%
Супрацервикальная	30	2	6,7	2	6,7
В теле матки, в области дна матки	29	8	27,5	1	3,4
Всего	59	10	17,5	3	5

Fisher exact test: one-tail P = 0,01, two-tail P = 0,03
По [37], с разрешения

мы, изменения его в динамике, расстояние гематомы от внутреннего маточного зева [45].

Поскольку одной из причин самопроизвольного аборта являются сосудистые нарушения, оценка кровообращения в плаценте на ранних сроках беременности может быть полезной для прогнозирования ее исхода. Однако в настоящее время сведения о характере маточно-плацентарного и плодового кровотока после формирования внутриматочных гематом являются неоднозначными. Так, по данным Kurjak A. и сотр., на стороне субхориальной гематомы наблюдалась повышенная резистентность кровотоку и снижение его скорости в бассейне спиральных артерий, что авторы объясняли механическим давлением гематомы [37, 38]. При этом Alcazar J. L. и сотр. не выявили изменений кровообращения при ретрохориальной локализации гематомы на ранних этапах беременности. Большинство гематом в этом исследовании были небольшими по размеру, имели краевое расположение и могли не оказывать существенного влияния на характер плодового кровообращения [42]. Даже в случае центрально расположенной гематомы авторы не обнаружили никаких изменений в гемодинамике плода при сопоставлении с контрольной группой. Подобные результаты были получены также Kurjak A. и сотр. [43], Rizzo G. и

сотр. [44], Stabile I. и др. [47]. Предполагается, что при угрожающем выкидыше в I триместре беременности сосудистые нарушения минимальны и могут быть не обнаружены с помощью доплеровского метода исследования [48].

Плодное яйцо и структуры эмбриона

Биометрические характеристики плодного яйца и эмбриона могут использоваться в качестве прогностического фактора при угрожающем выкидыше. Несоответствие величины копчико-теменного размера (КТР) эмбриона и диаметра плодного яйца предполагаемому сроку беременности, а также его неправильная форма могут являться признаками нарушения развития беременности и маркерами хромосомных заболеваний [45, 49, 50, 51]. По данным Khong T.Y. и соавт., на основании измерений КТР плода возможно прогнозировать развитие самопроизвольного выкидыша и, вероятно, веса ребенка при рождении [45]. Однако точность измерения КТР определяется величиной эмбриона. Так, было показано, что у эмбрионов, КТР которых более 18 мм, погрешность измерения была значительно меньше.

Частота сердцебиения эмбриона в 8–12 недель беременности составляет 150–190 ударов в минуту. При этом брадикардия или аритмия могут рассматриваться как неблагоприятные признаки. По данным Birnholz J. C. и Kent F. B., они сопровождалась признаками сердечной недостаточности у плода, в том числе развитием генерализованного отека, а также увеличением желточного мешка (более 6 мм). По данным авторов, данный тип гемодинамических нарушений может встречаться у пациенток с массивными внутриматочными гематомами [52].

В перечень возможных прогностических признаков наличия осложнений беременности раннего срока в настоящее время также включено снижение двигательной активности эмбриона в I и II триместрах беременности [52].

Желточный мешок имеет вид округлой анэхогенной структуры, расположенной вне амниотической полости [53]. Как правило, при ультразвуковом исследовании желточный мешок выявляется до момента визуализации структур эмбриона. Его диаметр в первом триместре беременности составляет 3–6 мм (по внутреннему контуру стенки). Неблагоприятными прогностическими признаками являются наличие желточного мешка менее 2 или более 6 мм, его неровная форма, кальцификация стенок, непрозрачное содержимое [53]. В настоящее время предполагается, что аномалии желточного мешка являются скорее следствием, а не причиной нарушения развития эмбриона [54,

Таблица 3

Диаметр желточного мешка и его васкуляризация с 6 по 10 недели нормально развивающейся беременности

Срок беременности, нед.	N	Диаметр желточного мешка		Васкуляризация желточного мешка		
		M, мм	p	N	%	p
6	9	3,1 (2,5–3,8)		3	33,33	
7	15	3,6 (2,9–4,4)	p < 0,05	12	80,00	p < 0,005
8	19	4,1 (3,6–5,1)	p < 0,05	17	89,47	p < 0,05
9	18	4,5 (4,1–5,9)	p < 0,05	15	83,33	p < 0,05
10	14	5,3 (4,3–6,0)	p < 0,001	8	57,14	p < 0,001
11	12	5,0 (4,1–5,9)	p < 0,05	3	25,00	p < 0,005
12	10	4,3 (3,4–4,9)	p < 0,001	0	0	p < 0,001
Всего	97	4,2 (2,5–6,0)		58	66,67	

По [54], с разрешения.

Таблица 4

Диаметр желточного мешка и его васкуляризация с 6 по 12 недели беременности, осложненной самопроизвольным абортom

Срок беременности, нед.	N	Диаметр желточного мешка, мм			Васкуляризация желточного мешка	
		≥6,1	2,5–6,0	≤2,4	N	%
6	4	2	1	1	0	0
7	9	4	3	2	2	22,22
8	11	5	4	2	3	27,27
9	7	3	2	2	2	28,57
10	6	2	2	2	1	16,67
11	6	2	2	1	1	16,67
12	5	3	1	1	0	0
Всего	48	21	15	11	9	18,54

По [55], с разрешения.

55]. В табл. 3 и 4 приведены данные о диаметре и степени васкуляризации желточного мешка в 6–12 недель нормальной беременности и при самопроизвольном аборте (54, 55).

Анэмбриония

Диагноз анэмбрионии основывается на отсутствии визуализации эмбриона в амниотической полости [36]. В 60 % случаев это связано с хромосомной патологией [5]. Согласно данным Тонгсонг и сотр. [57], отсутствие визуализации структур эмбриона при диаметре плодного яйца 17 мм и более является надежным признаком анэмбрионии. Отсутствие визуализации желточного мешка при величине плодного яйца более 13 мм также позволяет поставить диагноз неразвивающейся беременности по типу анэмбрионии. Дифференциальный диагноз необходимо проводить с ультразвуковой картиной неполного выкидыша, при котором может произойти полная резорбция тканей эмбриона. Однако в этих случаях плодное яйцо обычно не соответствует гестационному сроку.

При доплерометрии в ряде исследований не было выявлено существенной разницы в величинах индекса резистентности в спиральных артериях при нормальной и неразвивающейся беременности [58–60]. При этом величины пульсационного индекса кровотока в межворсинчатом пространстве у пациенток с неразвивающейся беременностью имели более низкие значения ($0,54 \pm 0,04$) по сравнению с таковыми при нормальной беременности ($0,80 \pm 0,04$) и неполном выкидыше ($0,75 \pm 0,04$) [61, 62]. Более низкие величины пульсационного индекса кровотока в межворсинчатом пространстве при анэмбрионии могут отражать изменения в ткани плаценты, отек ее отдельных ворсин. Кроме этого, снижение величин скорости венозного кровотока в межворсинчатом пространстве у женщин с анэмбрионией может быть результатом нарушения оттока крови из данной области [61]. Однако для лучшего понимания патофизиологических механизмов патологии беременности на ранних сроках необходимо продолжение исследований в этой области.

Неполный выкидыш

Диагноз неполного выкидыша характеризуется наличием плода с отсутствием сердечной деятельности [58] (рис. 2). Это состояние определяется как тип спонтанного аборта, при котором после гибели плода не произошла спонтанная экспульсия из матки плодного яйца [11]. Ультразвуковая картина при этой патологии зависит от времени, прошедшего с момента гибели эмбриона и прекращения у него кровообращения. Так, при недавней гибели эмбриона форма плодного яйца и визуализация эмбриона, как правило, не изменены. В дальнейшем наблюдаются изменения формы, размеров плодного яйца, морфологии эмбриона, а также изменения ткани трофобласта. Последняя становится неомогенной, возможно наличие кальцифицированных участков, определяются также гематомы, участки отслойки плодных оболочек. При доплерометрии основным параметром неразвивающейся беременности является отсутствие сердечной деятельности и цветового сигнала кровотока после 6 недели гестации [63].

Гистологические исследования материала, полученного после самопроизвольных абортов, выявили недостаточную инвазию трофобласта в спиральные артерии. Поэтому возможной причиной прерывания беременности в этом случае является недостаточная трансформация спиральных артерий [63]. Проведенные исследования не выявили разницы в величинах индексов сосудистого сопротивления (индекса резистентности, пульсационного индекса) в межворсинчатом пространстве и в бассейне спиральных артериях при неполном выкидыше и при нормальной беременности [61, 65]. Остановка циркуляции крови у плода не влечет за собой немедленную остановку кровообра-

щения в межворсинчатом пространстве. Однако вследствие прекращения дренирования части межворсинковой жидкости в строму ворсинок происходит значительное снижение межворсинкового кровотока [61, 62].

Роль трех- и четырехмерного измерений в оценке угрожающего выкидыша

Трехмерный (3D) ультразвук — это удивительная новая технология, предоставляющая ценную информацию при обследовании и ведении пациенток с патологией беременности ранних сроков. Трехмерная ультрасонография позволяет увидеть содержимое матки во всех трех измерениях одновременно, получить более четкую демонстрацию различных анатомических плоскостей [87]. Ряд исследователей уже продемонстрировали, что трехмерный ультразвук имеет много преимуществ по сравнению с обычным двухмерным изображением [88, 89]. Хотя эта диагностическая модификация появилась лет 10 назад, только в 1990-х годах мы получили высокого качества реконструкцию, основанную на развитии компьютерных систем [90–92]. Kupesic S. и сопр. [94] с помощью данной методики провели изучение изменения объема плодного яйца и желточного мешка, его васкуляризацию у 80 женщин с неосложненной беременностью с 5 по 12 неделю гестации. Показано, что измерение объема плодного яйца может применяться для определения гестационного срока. При этом несоответствие объема плодного яйца предполагаемому сроку беременности может потенциально применяться как прогностический маркер исхода беременности. Было также обнаружено

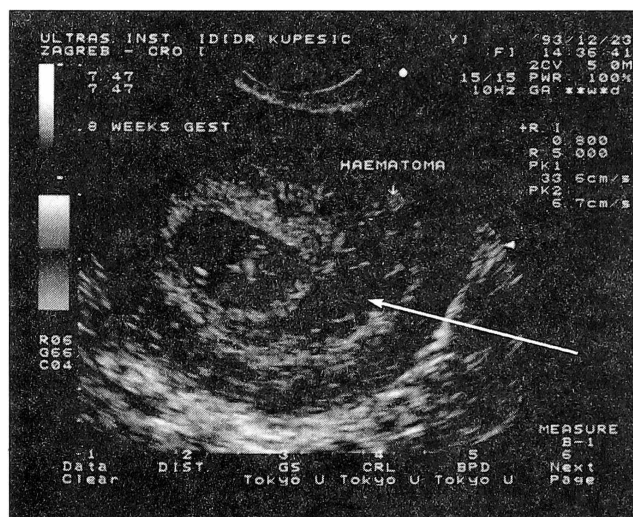


Рис. 1. Беременность 8 недель; визуализируется ретрохориальная гематома (показано стрелкой)

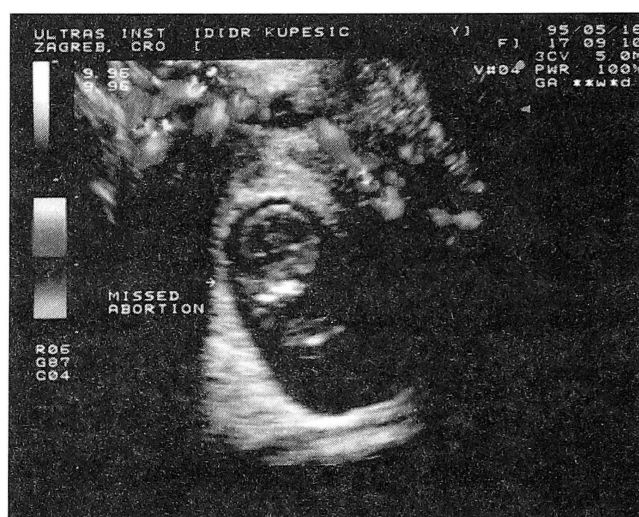


Рис. 2. Неразвивающаяся беременность; отсутствует циркуляция крови у плода

увеличение диаметра желточного мешка с 5 по 10 недели беременности. Выявлено, что желточный мешок достигает своего максимального объема при сроке около 10 недель, после чего он начинает дегенерировать, на что указывает значительное снижение его васкуляризации. Курjak A. и сотр. [54] выявлены нормальные и патологические типы спектра кровотока в желточном мешке. Предполагается, что оценка развития желточного мешка (его форма, размеры, содержимое, динамика диаметра со сроком беременности) и его гемодинамические особенности могут являться одними из прогностических факторов развития беременности в ранние сроки. Кроме того, новые технологии могут предоставить информацию об эволюции системы кровообращения эмбриона в I триместре беременности. Предполагается, что данные трехмерного силового Допплера и спектрального пульсового Допплера с посмертными гистологическими образцами могут дать новые и важные факты о раннем развитии человека.

Литература

1. Barnea E. Epidemiology and etiology of early pregnancy disorders//The First Twelve Weeks of Gestation/Eds. Barnea E., Hustin J., Jauniaux, E.-Heidelberg: Springer-Verlag, 1992. — P. 263–279.
2. Kupesic S., Kurjak A., Chervenak F. Doppler studies of subchorionic hematomas in early pregnancy//Current Perspectives on the Fetus as a Patient/Eds. Chervenak F., Kurjak, A. — Carnforth: Parthenon Publishing, 1996. — P. 33–39.
3. Edmonds D. K., Lindsay K. S., Miller J. F. Early embryonic mortality in women//Fertil. Steril. — 1982. — Vol. 38. — P. 447–453.
4. Hakim R. B., Gray R. H., Zacur H. Infertility and early pregnancy loss//Am. J. Obstet. Gynecol. — 1995. — Vol. 172. — P. 1510–1517.
5. Wilcox A. J., Weinert C., O'Connor, J. F. (1988). Incidence of early loss in pregnancy//N. Engl. J. Med. — 1988. — Vol. 319. — P. 159–164.
6. Alberman E. (1988). The epidemiology of repeated abortion//Early pregnancy loss: mechanism and treatment/Eds. Beard R. W., Bishop, F. — New York: Springer-Verlag, 1988. — P. 9–17.
7. Ballagh S. A., Harris H. A., Demasio K. Is curettage needed for uncomplicated incomplete spontaneous abortion?//Am. J. Obstet. Gynecol. — 1998. — Vol. 179. — P. 1279–1282.
8. Cetin A., Cetin M. Diagnostic and therapeutical decision-making with transvaginal sonography for first trimester spontaneous abortion, clinically thought to be complete or incomplete//Contraception. — 1998. — Vol. 57. — P. 393–397.
9. Kurtz A. B., Shlansky-Goldberg B. B. Detection of retained products of conception following spontaneous abortion in the first trimester//J. Ultrasound. Med. — 1991. — Vol. 10. — P. 387–395.
10. Chung T. K. H., Cheung L. P., Sahota D. S. Et al. Evaluation of the accuracy of transvaginal sonography for the assessment of retained products of conception after spontaneous abortion//Gynecol. Obstet. Invest. — 1998. — Vol. 45. — P. 190–193.
11. Kos M., Kupesic S., Latin V. (2000). Diagnostics of spontaneous abortion//Ultrasound in Gynecology and Obstetrics/Kurjak A.-Zagreb: Art Studio Azinovic, 2000. — P. 314–321.
12. Recurrent early pregnancy loss//Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility/Eds. Speroff L., Glass R. H., Kase, N. G. — London: Williams and Wilkins, 1999. — P. 1043–55.
13. Deaton J. L., Honore G. M., Huffman C. S., Bauguess P. Early transvaginal ultrasound following an accurately dated pregnancy: importance of finding a yolk sac or fetal heart motion//Hum. Reprod. — 1997. — Vol. 12. — P. 2820–2823.
14. Windham G. C., Voin Behren J., Fenster L. et al. (1997). Moderate maternal alcohol consumption and risk of spontaneous abortion//Epidemiology. — 1997. — Vol. 8. — P. 509–514.
15. Fenster L., Hubbard A. E., Swan S. H., et al. Caffeinated beverages, decaffeinated coffee, and spontaneous abortion//Epidemiology. — 1997. — Vol. 8. — P. 515–523.
16. Belanger K., Leaderer B., Hellenbrand K. et al. (1998). Spontaneous abortion and exposure to electric blankets and heated water beds//Epidemiology. — 1998. — Vol. 9. — P. 36–42.
17. Donders G. G. G., Odds A., Veercken A. et al. (1998). Abnormal vaginal flora in the first trimester, but not full blown bacterial vaginosis, is associated with preterm birth//Prenat. Neonat. Med. — 1998. — Vol. 3. — P. 558–593.
18. Martinelli I., Sacchi E., Landi G. et al. High risk of cerebral-vein thrombosis in carriers of prothrombin-gene mutation and in users of oral contraceptives//New. Engl. J. Med. — 1998. — Vol. 338. — P. 1793–1797.
19. Zoller B., Hillarp A., Berntorp E., Dahlback B. Activated protein C resistance due to common factor V gene mutation is a major risk factor for venous thrombosis//Ann. Rev. Med. — 1997. — Vol. 48. — P. 45–58.
20. Rees D. C., Cox M., Clegg, J. B. World distribution of factor V Leiden//Lancet. — 1995. — Vol. 346. — P. 1133–1134.
21. Zivelin A., Griffin J. H., Xu X. et al. A single genetic origin for a common Caucasian risk factor for venous thrombosis//Blood. — 1997. — Vol. 89. — P. 397–402.
22. Poort S. R., Rosendaal F. R., Reitsma P. H., Bertina R. M. (1996). A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis//Blood. — 1996. — Vol. 88. — P. 3698–3703.
23. Rosendaal F. R., Doggen C. J. M., Zivelin A. et al. (1998). Geographic distribution of the 20210 G to A prothrombin variant//Thromb. Haemost. — 1998. — Vol. 79. — P. 706–708.
24. Branch D. W., Silver R., Pierangeli S. et al. Antiphospholipid antibodies other than lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in women with recurrent pregnancy loss, fertile controls, and antiphospholipid syndrome//Obstet. Gynecol. — 1997. — Vol. 89. — P. 549–555.
25. Cowchock F. S., Reece E. A., Balaban D. et al. (1992). Repeated fetal losses associated with antiphospholipid antibodies: a collaborative randomized trial comparing prednisone with low-dose heparin treatment//Am. J. Obstet. Gynecol. — 1992. — Vol. 166. — P. 1318–23.
26. Rai R., Cohen H., Dave M., Regan L. Randomized controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies//Br. Med. — 1997. — Vol. 314. — P. 253–257.
27. Simpson J. L., Carson S. A., Chesney C. et al. Lack of association between antiphospholipid antibodies and first-trimester spontaneous abortion: prospective study of pregnancies detected within 21 days of conception//Fertil. Steril. — 1998. — Vol. 69. — P. 814–820.
28. Karhukorpi J., Laitinen T., Tiilikainen A. S. HLA-G polymorphism in Finnish couples with recurrent spontaneous miscarriages//Br. J. Obstet. Gynecol. — 1997. — Vol. 104. — P. 1212–1214.
29. Perino A., Vassilaides A., Vucetic A. Short term therapy for recurrent abortion using short-term intravenous immunoglobulins: results of double blind placebo-controlled Italian study//Hum. Reprod. — 1997. — Vol. 12. — P. 2388–2392.

30. Balasch J., Creus M., Fabregues F. et al. In vitro fertilization treatment for unexplained recurrent abortion: a pilot study//Hum. Reprod. — 1996. — Vol. 11. — P. 1579–1582.
31. Denis A. L., Guido M., Adler R. D. et al. Antiphospholipid antibodies and pregnancy rates and outcome in in vitro patients//Fertil. Steril. — 1997. — Vol. 67. — Vol. 1084–1090.
32. Raziel A., Herman A., Strassburger D. The outcome in in vitro fertilization in unexplained habitual aborters concurrent with secondary infertility//Fertil. Steril. — 1997. — Vol. 67. — P. 88–92.
33. Remohi J., Gallardo E., Levy, M. et al. Oocyte donation in women with recurrent pregnancy loss//Hum. Reprod. — 1996. — Vol. 11. — P. 2048–2051.
34. Clifford K., Rai R., Regan L. (1997). Future pregnancy outcome in unexplained recurrent first-trimester miscarriage//Hum. Reprod. — 1997. — Vol. 12. — P. 387–389.
35. Goldstein S. R. Embryonic death in early pregnancy: a new look at the first trimester//Obstet. Gynecol. — 1994. — Vol. 84. — P. 294–297.
36. Kurjak A. and Kupesic S. Blood flow studies in normal and abnormal pregnancy//An Atlas of Transvaginal Color Doppler/Eds. Kurjak A. and Kupesic S. — London: Parthenon Publishing, 2000. — P. 41–45.
37. Kurjak A., Schulman H., Kupesic S. et al. Subchorionic hematomas in early pregnancy: clinical outcome and blood flow patterns//J. Matern. Fetal. Med. — 1996. — Vol. 5. — P. 41–44.
38. Mantoni M., Pedersen J. F. Intrauterine hematoma: an ultrasound study of threatened abortion//Br. J. Obstet. Gynaecol. — 1981. — Vol. 88. — P. 47–50.
39. Jauniaux E., Gavril P., Nicolaides K. H. Ultrasonographic assessment of early pregnancy complication//Ultrasound and early pregnancy/Eds. Jurkovic D., Jauniaux E. — Carnforth: Parthenon Publishing, 1995. — P. 53–64.
40. Kurjak A., Chervenak F., Zudenigo D., Kupesic S. Early pregnancy hemodynamics assessed by transvaginal color Doppler//The Fetus as a Patient/Eds. Chervenak F., Kurjak A. — Carnforth: Parthenon Publishing, 1994. — P. 435–55.
41. Laurini R. N. Abruptio placentae: From early pregnancy to term//The Fetus as a Patient/Eds. Chervenak F., Kurjak A. — Carnforth: Parthenon Publishing, 1996. — P. 433–44.
42. Alcazar J. L. Assessment of fetal circulation in patients with retrochorionic hematoma during the first trimester of pregnancy//Prenat. Neonat. Med. — 1998. — Vol. 3. — P. 458–463.
43. Kurjak A., Zudenigo D., Predanic M., et al. (1994). Assessment of the fetomaternal circulation in threatened abortion by transvaginal color Doppler//Fetal. Diagn. Ther. — 1994. — Vol. 9. — P. 341–347.
44. Rizzo G., Capponi A., Soregaroli M. et al. Early fetal circulation in pregnancies complicated by retroplacental hematoma//J. Clin. Ultrasound. — 1995. — Vol. 23. — P. 525–529.
45. Falco P., Milano V., Pitu G., et al. (1996). Sonography of pregnancies with first-trimester bleeding and viable embryo: a study of prognostic indicators by logistic regression analysis//Ultrasound. Obstet. Gynecol. — 1996. — Vol. 7. — P. 65–69.
46. Khong T. Y., Liddell H. S., Robertson W. G. (1987). Defective hemochorial placentation as a cause of miscarriage: a preliminary study//Br. J. Obstet. Gynaecol. — 1987. — Vol. 94. — P. 649–655.
47. Stabile, I., Grudzinkas, J. and Campbell, S. (1990). Doppler ultrasonographic evaluation of abnormal pregnancies in the first trimester//J. Clin. Ultrasound. — 1990. — Vol. 18. — P. 497–501.
48. Alcazar J. L., Ruiz-Perez M. L. Uteroplacental circulation in patients with first-trimester threatened abortion//Fertil. Steril. — 2000. — Vol. 73. — P. 130–155.
49. Bromley B., Harlow B. L., Laboda L. A., Benacerraf B. R. Small sac size in the first trimester: a predictor of poor fetal outcome//Radiology. — 1991. — Vol. 178. — P. 375–377.
50. Dickey R. P., Gasser R., Ohtar T. T., Taylor, S. N. (1994). Relationship of initial chorionic sac diameter to abortion and abortus karyotype based in new growth curves for the 16th to 49th postovulation day//Hum. Reprod. — 1994. — Vol. 9. — P. 559–565.
51. Reljic M. The significance of crown-rump length measurement for predicting adverse pregnancy outcome of threatened abortion//Ultrasound. Obstet. Gynecol. — 2001. — Vol. 17. — P. 510–512.
52. Birnholz J. C., Kent F. B. The embryo as a patient: early pregnancy loss//The Fetus as a Patient/Eds. Chervenak F., Kurjak A. — Carnforth: Parthenon Publishing, 1996. — P. 345–7.
53. Lindsay D. J., Lovett I. S., Lyons, E. A. Endovaginal appearance of the yolk sac in pregnancy: normal growth and usefulness as a predictor of abnormal pregnancy//Radiology. — 1992. — Vol. 183. — P. 115–118.
54. Kurjak A., Kupesic S., Kostovic Lj. Vascularization of yolk sac and vitelline duct in normal pregnancy studied by transvaginal color Doppler//J. Perinat. Med. — 1994. — Vol. 22. — P. 433–440.
55. Kurjak A., Kupesic S., Kos M. et al. Ultrasonic and Doppler studies of human yolk sac//The Fetus as a Patient/Eds. Chervenak F., Kurjak A. — Carnforth: Parthenon Publishing, 1996. — P. 345–347.
56. De Crespigni L. C. (1988). Early diagnosis pregnancy failure with transvaginal ultrasound//Am. J. Obstet. Gynecol. — 1988. — Vol. 159. — P. 408–409.
57. Tongsong T., Wanapirak C., Srisomboon, J. et al. Transvaginal ultrasound in threatened abortion with empty gestational sac//Int. Gynecol. Obstet. — 1994. — Vol. 46. — P. 297–301.
58. Jaffe R., Warsof S. L. Color Doppler imaging in the assessment of uteroplacental blood flow in abnormal first trimester intrauterine pregnancies: and attempt to define etiologic mechanism//J. Ultrasound. Med. — 1992. — Vol. 11. — P. 41–44.
59. Kurjak A., Kupesic S., Di Renzo G. C. et al. Recent advances in prenatal sonography//Prenat. Neonat. Med. — 1998. — Vol. 3. — P. 194–207.
60. Kurjak A., Kupesic S., Banovic I. et al. The study of morphology and circulation of early embryo by three-dimensional ultrasound and power Doppler//J. Perinat. Med. — 1999. — Vol. 27. — P. 145–157.
61. Kurjak A., Kupesic S. (1997). Doppler assessment of intervillous blood flow in normal and abnormal early pregnancy//Obstet. Gynecol. — 1997. — Vol. 89. — P. 252–256.
62. Kurjak A., Kupesic S. Parallel Doppler assessment of yolk sac and intervillous circulation in normal pregnancy and missed abortion//Placenta. — 1998. — Vol. 19. — P. 619–623.
63. Schulman A. E. The natural history of early human spontaneous abortion//Implantation and early pregnancy in humans/Eds. Barnea E. R., Check J. H., Grudzinkas J. G., Marvo T. — London: Parthenon Publishing, 1993. — P. 309–21.
64. Jaffe R. Investigation of abnormal first trimester gestations by color Doppler imaging//J. Clin. Ultrasound. — 1993. — Vol. 21. — P. 521–526.
65. Kurjak A., Zudenigo D., Predanic M., Kupesic S. Recent advances in Doppler study of early fetomaternal circulation//J. Perinat. Med. — 1994. — Vol. 22. — P. 419–439.
66. Jauniaux E., Zaidi J., Jurkovic D. et al. Comparison of color Doppler features and pathological findings in complicated early pregnancy//Hum. Reprod. — 1994. — Vol. 9. — P. 2432–2437.
67. Kaplan B., Pardo J., Rabinerson D. Future fertility following conservative management of complete abortion//Hum. Reprod. — 1996. — Vol. 11. — P. 92–94.

68. Chipchase J., James D. Randomization trial of expectant versus surgical management of spontaneous miscarriage// *Br. J. Obstet. Gynaecol.* — 1997. — Vol. 104. — P. 840–841.
69. Hurd W. W., Whiffeld R. R., Randolph J. F., Kercher M. L. Expectant management versus elective curettage for the treatment of spontaneous abortion//*Fertil. Steril.* — 1997. — Vol. 68. — P. 601–606.
70. Nielsen S., Hahlin M. Expectant management of the first trimester spontaneous abortion//*Lancet.* — 1995. — Vol. 365. — P. 84–86.
71. Nielsen S., Hahlin M. Expectant management of first trimester miscarriage//*Lancet.* — 1995. — Vol. 345. — P. 84–86.
72. Alcazar J. L., Baldonado C., Laparte C. The reliability of transvaginal ultrasonography to detect retained tissue after first trimester spontaneous abortion, clinically thought to be complete//*Ultrasound. Obstet. Gynecol.* — 1995. — Vol. 6. — P. 126–129.
73. Kaplan B., Pardo J., Rabinerson D., et al. Future fertility following conservative management of complete abortion// *Hum. Reprod.* — 1996. — Vol. 11. — P. 92–94.
74. Chung T. K. H., Cheung L. P., Leung T. Y. et al. Misoprostol in the management of spontaneous abortion// *Br. J. Obstet. Gynecol.* — 1995. — Vol. 102. — P. 832–835.
75. Sariam S., Khare M., Michailidis S., Thilaganathan B. The role of ultrasound in the expectant management of early pregnancy loss//*Ultrasound. Obstet. Gynecol.* — 2001. — Vol. 17. — P. 506–509.
76. Nielsen S., Hahlin M., Oden A. (1996). Using a logistic model to identify women with first trimester abortion suitable for expectant management//*Br. J. Obstet. Gynaeco.* — 1996. — Vol. 103. — P. 1230–1205.
77. Schwarzler P., Holden D., Nielsen S., et al. (1999). The conservative management of the first trimester miscarriages and the use of color Doppler sonography for patient selection//*Hum. Reprod.* — 1999. — Vol. 14. — P. 1341–1315.
78. Jurkovic D., Ross J. A., Nicolaides K. H. Expectant management of missed miscarriage//*Br. J. Obstet. Gynaecol.* — 1998. — Vol. 105. — P. 670–671.
79. Haines C. J., Chung T., Leung D. Y. L. Transvaginal ultrasonography and conservative management of spontaneous abortion//*Gynecol. Obstet. Invest.* — 1994. — Vol. 37. — P. 14–17.
80. Rulin M. C., Bornstein S. G., Campbell J. D. The reliability of ultrasonography in the management of the spontaneous abortion clinically thought to be complete: a prospective study//*Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1993. — Vol. 168. — P. 12–16.
81. Botsis D., Panagopoulos P., Kondoradis A. et al. The accuracy of transvaginal sonography in detecting retained products of conception after first-trimester spontaneous abortion//*Prenat. Neonat. Med.* — 2001. — Vol. 6. — P. 112–115.
82. Jauniaux E., Jurkovic D., Campbell S. In vivo investigation of the anatomy and the physiology of early human placental circulation//*Ultrasound. Obstet. Gynecol.* — 1991. — Vol. 1. — P. 435–445.
83. Blohm F., Hahlin M., Nielsen S., Milsom I. Fertility under randomized trial of spontaneous abortions managed by surgical evacuation or expectant management//*Lancet.* — 1997. — Vol. 34. — P. 995.
84. Lee C., Slade P., Vygo, V. E. N. The influence of psychological debriefing on emotional adaptation in women following early miscarriage: a preliminary study// *Br. J. Med. Psychol.* — 1996. — Vol. 69. — P. 47–58.
85. Nikcevic A. V., Tunkel S. A., Nicolaides K. H. Psychological outcomes following missed abortions and provision of follow-up care//*Ultrasound. Obstet. Gynecol.* — 1998. — Vol. 11. — P. 123–128.
86. Bonilla-Musolles F. Three-dimensional visualization of the human embryo: a potential revolution in prenatal diagnosis//*Ultrasound. Obstet. Gynecol.* — Vol. 7. — P. 393–397.
87. Merz E., Bahlmann F., Weber G., Macchiella D. Three-dimensional ultrasonography in prenatal diagnosis//*Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1995. — Vol. 23. — P. 213–222.
88. Pretorius D. H., House M., Nelson T. R. Fetal face visualization using three-dimensional ultrasonography//*J. Ultrasound. Med.* — 1995. — Vol. 14. — P. 349–356.
89. Kurjak A., Hafner T., Kos M., et al. Three-dimensional sonography in prenatal diagnosis: a luxury or a necessity?// *J. Perinat. Med.* — 2000. — Vol. 28. — P. 194–209.
90. Sohn C., Bastert G. The technical requirements of stereoscopic three-dimensional ultrasound imaging// *Sonoace. Int.* — 1996. — Vol. 3. — P. 16–25.
91. Kurjak A., Kupesic S. Three dimensional ultrasound improves measurement of nuchal translucency//*J. Perinat. Med.* — 1999. — Vol. 27. — P. 97–102.
92. Kurjak A., Sparac V., Kupesic S., Bekavac I. Three-dimensional ultrasound and three-dimensional power Doppler in the assessment of adnexal masses//*Ultrasound. Rev. Obstet. Gynecol.* — 2001. — Vol. 2. — P. 167–184.
93. Fujiwaki R., Hata T., Hata K., Kikao M. Intrauterine sonographic assessment of embryonic development//*Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1995. — Vol. 173. — P. 1770–1774.
94. Kupesic S., Kurjak A., Ivancic-Kosuta M. Volume and vascularity of the yolk sac studied by three-dimensional ultrasound and color Doppler//*J. Perinat. Med.* — 1999. — Vol. 27. — P. 91–96.
95. Kurjak A., Zidan T., Kupesic S. Three-dimensional sonoembryology of the first trimester//*Clinical application of 3D sonography*/Eds. Kurjak A., Kupesic S. — Carnforth: Parthenon Publishing, 2000. — P. 109–120.
96. Hustin J., Jauniaux E. Implantation of the yolk sac// *Textbook of perinatal medicine*/Ed. Kurjak A. — Carnforth: Parthenon Publishing, 1998. — P. 960–968.
97. Lee A. Four-dimensional ultrasound in prenatal diagnosis: leading edge in imaging technology//*Ultrasound. Rew. Obstet. Gynecol.* — 2001. — Vol. 1. — P. 144–148.

THREATENED ABORTION: NEW INSIGHTS BY COLOR DOPPLER, 3D AND 4D ULTRASOUND

Kupesic S., Kurjak A., Aksamija A.

■ **The summary:** This article contains information about etiological factors of threatened abortion. Also opportunities of ultrasound investigation of this complication are represented.

■ **Key words:** threatened abortion, ultrasound diagnostics

Е. В. Мозговая

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

ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К ГЕСТОЗУ: ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ, УЧАСТВУЮЩИХ В РЕГУЛЯЦИИ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ

■ Изучен полиморфизм генов, участвующих в регуляции функции эндотелия — PLAT, PAI-1, ACE, eNOS и TNF- α у 122 беременных с чистым и сочетанным гестозом различной степени тяжести и у 73 здоровых родильниц. Выявлено, что мутантные генотипы исследованных генов связаны с более выраженными клинико-лабораторными показателями тяжести гестоза и наибольшим повышением уровня маркеров эндотелиальной дисфункции. Отмечено, что частота мутантных генов и аллелей варьирует в зависимости от степени тяжести гестоза и наличия фоновых заболеваний, характеризующихся наличием эндотелиальной дисфункции. Полученные данные подтверждают мнение, что гестоз является мультифакториальным заболеванием с несколькими, возможно самостоятельными, путями развития. Исследование полиморфизма генов, регулирующих функцию эндотелия, способствует заблаговременному выявлению группы риска по развитию гестоза.

■ **Ключевые слова:** полиморфизм генов, гестоз, эндотелиальная дисфункция

Несмотря на наблюдающееся в последнее десятилетие снижение в России абсолютного числа родов, частота гестоза из года в год увеличивается и достигает 16–21 % [1]. Это обусловлено в первую очередь отсутствием точных знаний о патогенезе заболевания и, как следствие, отсутствием ранних и достоверных диагностических критериев, без которых невозможно осуществить действенные меры по профилактике.

На сегодняшний день известно, что ключевым звеном патогенеза гестоза, определяющим его клинические проявления, является эндотелиальная дисфункция, в результате которой эндотелиальные клетки утрачивают свою ответную реакцию, продуцируют избыток прокоагулянтов и вазоконстрикторов [4, 8]. Предполагается, что существует две различных причины возникновения заболевания в пределах синдрома гестоза [18]. Эти две причины могут быть охарактеризованы как плацентарная, генез которой — результат прежде всего сниженной плацентарной перфузии, и материнская, при которой клинический синдром проявляется прежде всего вследствие существующих до беременности нарушений функции эндотелия у матери. Генетическая предрасположенность к гестозу отмечалась исследователями с давних времен, и на сегодняшний день очевидно, что гестоз является мультифакториальным заболеванием и имеет целый ряд генов предрасположенности [7]. Генетический полиморфизм, присущий человеку, приводит к определенным вариациям в структуре белков и тем самым формирует биохимическую индивидуальность каждой личности [2]. Особенность многих вариантных генов в том, что они могут долгое время никак себя не проявлять. Патологические симптомы могут возникнуть при неблагоприятных условиях, а также при беременности.

Исходя из современных представлений о патогенезе гестоза, высока вероятность наличия ассоциации с гестозом совокупности полиморфизмов генов, вовлеченных в сложный процесс регулирования многообразных функций эндотелия.

От состояния эндотелия зависит регулирование системы фибринолиза, определяемое в первую очередь балансом между активатором плазминогена тканевого типа (t-PA) и его основным ингибитором I (PAI-1), поскольку оба эти фермента продуцируются эндотелиальными клетками. Повреждение эндотелия проявляется торможением фибринолиза, поэтому t-PA и PAI-1 являются значимыми маркерами эндотелиальной дисфункции. Полиморфизм в гене t-PA — PLAT представляет собой делецию или инсерцию Alu-повтора в интроне 8. Отмечены увеличение уровня t-PA при повышении частоты I-аллелей и положительная ассоциация между I-аллелем и сердечно-сосудистыми заболеваниями [22].

Ген PAI-1 имеет базовый полиморфизм инсерция/делеция, обычно называемый 4G/5G [10]. Клинические исследования показали наличие связи между 4G/5G полиморфизмом и активностью PAI-1 плазмы; отмечено, что аллель 4G связан с более высокими уровнями PAI-1 [9]. Отмечено, что у беременных с акушерскими осложнениями (тяжелая преэклампсия, отслойка плаценты, СЗРП и мертворождение) генетические расстройства фибринолиза обусловлены геном PAI-1, при этом мутация 4G/4G связана с увеличен-

ным риском тромбоза [9,11]. Исследование 4G/5G полиморфизма гена PAI-1 у беременных с гестозом показало достоверное увеличение генотипа 4G/4G и аллеля 4G по сравнению с контролем и подтвердило мнение, что генотип 4G/4G является фактором риска для развития гестоза [24].

Ангиотензинпревращающий фермент (АСЕ) является одним из важнейших компонентов ренин-ангиотензиновой системы, осуществляющий конверсию ангиотензина I в ангиотензин II — сильнейший вазоконстриктор. Кроме того, АСЕ осуществляет инактивацию брадикинина, являющегося стимулятором выделения эндотелием NO. Поэтому его роль в прогрессировании эндотелиальной дисфункции и вазоконстрикции несомненна. Выявлена роль полиморфизма гена АСЕ в генезе артериальной гипертензии и других заболеваний сердечно-сосудистой системы [3]. В интроне 16 гена АСЕ либо присутствует (Insertion, I), либо отсутствует (Deletion, D) фрагмент ДНК, состоящий из 287 пар оснований. Отмечается выраженная связь полиморфизма АСЕ с развитием гестоза, при этом генотип I/I является маркером сниженного риска, а D/D — повышенного для развития гестоза [26]. Однако другие исследователи выявили связь полиморфизма АСЕ с развитием холестатического гепатоза беременных, но не гестоза [12].

Оксид азота (NO) — эндотелиальный фактор релаксации — играет важную роль в регуляции тонуса кровеносных сосудов и тромбогенеза. Однако данные относительно продукции оксида азота при гестозе спорны; в различных исследованиях она отмечена как сниженная, нормальная или повышенная [19, 25]. Эндотелиальная NO-синтаза (eNOS) участвует в синтезе NO эндотелием и, следовательно, в регуляции сосудистого тонуса, кровотока и артериального давления [14], что позволило предположить наличие связи полиморфизма гена eNOS с развитием гестоза. Полиморфизм в 4 интроне гена eNOS имеет два аллеля, 4a и 4b. Отмечено, что этот полиморфизм связан с повышенным риском гестоза [21]. Аллель 4a связан с высоким риском развития гестоза, среди пациентов с гестозом у носителей хотя бы одного аллеля 4a отмечалось более высокое АД [20]. У пациентов, имеющих оба мутантных аллеля, обнаружена связь с более ранним и более тяжелым гестозом. Этот эффект уменьшается по мере увеличения гестационного срока, и, возможно, данный полиморфизм играет максимальную роль в ранние сроки беременности [5].

Провоспалительные цитокины играют важную роль в процессе гиперкоагуляции [17], нарушениях регуляции сосудистого тонуса и формирова-

нии синдрома эндотелиальной дисфункции [13]. При эндотелиальной дисфункции многими авторами отмечается значительное повышение уровня TNF- α как одного из самых агрессивных провоспалительных цитокинов. TNF- α способствует повышению генерации свободных радикалов, может стать причиной интенсификации процессов инактивации оксида азота и апоптоза в эндотелии [6]. Данные о наличии связи полиморфизма гена TNF- α с уровнем TNF- α в крови и с развитием эндотелиальной дисфункции, в том числе при гестозе, — крайне немногочисленны [23]. В некоторых исследованиях не было обнаружено какой-либо значимой ассоциации частоты вариантов генотипов TNF- α с тяжелым гестозом [16]. Тем не менее другие авторы отмечают существенную связь между гаплотипом TNF- α , гестозом и HELLP-синдромом [15].

Цель данного исследования — изучение ассоциации полиморфизмов генов PLAT, PAI-1, eNOS, ACE и TNF- α , участвующих в регуляции функции эндотелия, с развитием гестоза.

Материалы и методы

Обследовано 122 беременных с гестозом и 73 нормотензивных родильницы, не имевших выявленной соматической патологии (контрольная группа), находившихся под наблюдением в Институте акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта.

Группа пациенток с гестозом была неоднородной как по степени тяжести гестоза, так и по наличию ранее предшествовавших фоновых заболеваний. У 46 беременных не было отмечено какой-либо сопутствующей патологии («чистый» гестоз), из них у 31 беременной имел место легкий гестоз (нефропатия I–II), у 15 — тяжелый гестоз (нефропатия III и преэклампсия). У 76 пациенток отмечен сочетанный гестоз различной степени тяжести: на фоне артериальной гипертензии (у 27 — на фоне ВСД по гипертоническому типу и у 22 — на фоне гипертонической болезни), на фоне заболеваний почек (у 15), на фоне сахарного диабета (у 19).

Помимо общепринятых клинико-лабораторных данных (данные анамнеза, клинические характеристики, клинический и биохимический анализы крови, коагулограмма, анализы мочи, УЗИ плода и доплерометрия и маточно-плацентарного кровотока) у пациенток исследована агрегационная активность тромбоцитов и уровень маркеров эндотелиальной дисфункции: t-AP и PAI-1, адгезивных молекул CD11 β /CD18 и провоспалительных цитокинов, фактора Виллебранда и десквамированных циркулирующих эндотелиоцитов. Произведено исследование по-

лиморфизмов 6 вышеуказанных генов у всех обследованных женщин.

Молекулярно-биологическое исследование полиморфных аллелей генов производилось методом полимеразной цепной реакции. Образцы ДНК получены стандартным способом из лимфоцитов крови. Для амплификации использован программируемый термоциклер Perkin-Elmer Cetus (USA). После амплификации продукты ПЦР подвергались расщеплению с помощью специфических эндонуклеаз. Продукты реакции анализированы в 7,0 % полиакриламидном геле с последующей окраской этидиумбромидом и визуализацией в проходящем УФ свете.

Агрегация тромбоцитов проводилась методом фотометрирования плазмы с использованием АДФ в качестве индуктора агрегации. Определение количества (%) адгезивных молекул семейства интегринов CD11b/CD18 на нейтрофилах, моноцитах и лимфоцитах проводилось методом проточной цитометрии. Определение количества цитокинов (TNF- α , IL-1 β , IL-1ra, IL-8), t-AP и PAI-1, а также фВБ производилось методом иммуноферментного анализа. Количество эндотелиоцитов подсчитывалось в камере Горяева после центрифугирования плазмы и осаждения тромбоцитов с помощью АДФ.

Результаты исследования обработаны методом вариационной статистики с оценкой достоверности по критерию Стьюдента t . При сравнении частот генотипов использовали стандартный критерий χ^2 . Относительный риск (OR — Relative Risk) развития заболевания при определенном

генотипе рассчитывали по стандартной формуле: $OR = a/b-d/c$, где a и b — количество больных, имеющих и не имеющих мутантный генотип соответственно; c и d — количество человек в контрольной группе, имеющих и не имеющих мутантный генотип соответственно. Рассматривали значения $OR > 1$ как фактор риска развития данной патологии, а $OR < 1$ как предохраняющий фактор.

Результаты исследования

1. Ассоциация полиморфизма гена PLAT с гестозом. У беременных с гестозом, гомозигот I/I по гену PLAT, отмечалось более раннее появление отеков и артериальной гипертензии, наибольшая прибавка веса за время беременности, повышение коагуляционного потенциала и агрегационной активности тромбоцитов. Достоверно более низкий уровень t-PA у гомозигот I/I коррелировал с уровнями других маркеров эндотелиальной дисфункции — повышенным содержанием в плазме PAI-1, фактора Виллебранда, десквамированных эндотелиоцитов (табл. 1).

У беременных с чистым гестозом не отмечено увеличения частоты гомозигот I/I по сравнению с общим количеством беременных с гестозом и контролем, тогда как при сочетанном гестозе частота генотипа I/I возрастала. В группе беременных с сочетанным гестозом на фоне артериальной гипертензии, исследованных на полиморфизм гена PLAT, отмечено значительное возрастание частоты генотипа I/I (с 9,5 % в контроле до 17,7 %),

Таблица 1

Ассоциация полиморфизма гена PAI-1 с клиническими показателями у беременных с гестозом

Показатель клинического обследования	Вариант генотипа		
	I/I (n=14)	D/D (n=57)	I/D (n=48)
Прибавка веса, кг	13,7 ± 3,9	11,7 ± 3,8*	12,0 ± 3,7
Срок появления отеков, нед	26,4 ± 5,2	30,1 ± 4,9*	30,0 ± 5,4*
Срок появления гипертензии, нед	24,1 ± 6,9	26,6 ± 7,0*	28,6 ± 7,3*
Протромбиновый индекс, %	110,3 ± 6,2	103 ± 6,5**	106,2 ± 8,9
Индекс АЧТВ, ед.	0,94 ± 0,09	1,04 ± 0,1*	1,01 ± 0,14
Фибринолиз, мин	19,03 ± 3,77	14,53 ± 4,23*	16,15 ± 4,6
Фибриноген, г/л	0,45 ± 0,87	3,71 ± 0,93**	3,63 ± 0,95*
Степень агрегации (АДФ 2 нг/мл), %	58,43 ± 10,3	49,0 ± 10,6**	53,19 ± 13,6
Степень агрегации (АДФ 0,2 нг/мл), %	20,37 ± 9,9	12,62 ± 9,3*	12,51 ± 9,8**
Уровень t-PA плазмы	1,64 ± 1,62	2,9 ± 1,61**	2,9 ± 1,59**
Уровень PAI-1 плазмы	261 ± 36,4	245 ± 36,0*	268 ± 32,0
Фактор Виллебранда, %	206,1 ± 66,2	140,1 ± 58,3*	160,0 ± 89,9
Количество эндотелиоцитов, 10 ⁴ /л	7,7 ± 4,59	14,0 ± 4,4*	11,0 ± 3,9*

* — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ по сравнению с генотипом I/I.

$\chi^2 = 1,76$; OR = 1,76. В данной подгруппе у беременных, имевших гестоз на фоне артериальной гипертензии легкой степени (ВСД по гипертоническому типу), наблюдалась существенная тенденция к увеличению частоты генотипа I/I по мере увеличения степени тяжести гестоза. При тяжелом гестозе на фоне ВСД по гипертоническому типу (нефропатия II–III и прееклампсия, 12 пациентов), частота генотипа I/I составила 27,2 % (за счет снижения % гетерозигот), в два раза превышала таковую при сочетанном гестозе в целом и почти в три раза — по сравнению с контролем, однако достоверных различий нами не получено ввиду малочисленности подгруппы ($\chi^2 = 2,95$; OR = 3,54; $p = 0,5$). У беременных с нарушением углеводного обмена не наблюдалось перераспределения частот генотипов и аллелей в полиморфизме гена PAI-1 по сравнению с контролем; наиболее выраженные отличия по сравнению с контролем наблюдались у беременных с гестозом на фоне гестационного сахарного диабета, при котором частота гомозигот I/I составила 33,3 % ($\chi^2 = 4,22$; OR = 3,14; $p = 0,25$), а частота аллеля I — 58,3 % ($\chi^2 = 3,04$; $p = 0,25$).

2. Ассоциация полиморфизма гена PAI-1 с гестозом. У беременных с генотипом 4G/4G отмечалась тенденция к более раннему появлению повышения артериального давления и к более высоким

цифрам АД, особенно в родах. Кроме того, у гомозигот 4G/4G имело место значительное увеличение резистентности в маточно-плацентарном кровообращении и гипотрофии плода (по данным УЗИ). При наличии генотипа 4G/4G у беременных с гестозом выявлена наибольшая гиперкоагуляция и агрегационная активность тромбоцитов, а также значительное снижение уровня t-PA и повышение PAI-1 по сравнению с гетерозиготами и гомозиготами 5G/5G. Выраженные различия наблюдались после проведения антикоагулянтной терапии: гомозиготы 4G/4G более резистентны к корригирующему воздействию, имеют достоверно более низкий уровень t-PA и повышенный PAI-1 и фактора Виллебранда (табл. 2).

Было отмечено, что при чистом гестозе частота генотипа 4G/4G выше по сравнению с контролем (48,8 % по сравнению с 28,7 %), $\chi^2 = 5,25$; OR = 2,36; $p < 0,25$ — за счет уменьшения частоты гетерозигот и генотипа 5G/5G, тогда как при сочетанном гестозе частота генотипа 4G/4G была выше, чем в контроле, но ниже, чем в общей группе беременных с гестозом. Наибольшее увеличение частоты генотипа 4G/4G (до 50 %) наблюдалось при тяжелом гестозе на фоне гипертонической болезни 2–3 стадии ($\chi^2 = 3,21$; OR = 1,44; $p < 0,5$). Значительное увеличение частоты гомозигот 4G/4G наблюдалось при гестозе на фоне

Таблица 2

Ассоциация полиморфизма гена PAI-1 с клиническими показателями у беременных с гестозом

Показатель	Вариант генотипа		
	4G/4G (n=51)	4G/5G (n=55)	5G/5G (n=15)
Срок гипертензии, нед	26,8 ± 8,4	27,6 ± 7,4	27,8 ± 6,9
Максимальное АД в родах, мм рт. ст.	140,4/91,9 ± 13,1/8,3	137,8/87,5 ± 12,6/9,5	136,8/87,3 ± 10,0/6,7
СДО пуповины, ед.	3,23 ± 0,33	2,84 ± 0,51	2,51 ± 0,28**
СДО правой мат. артерии, ед.	2,82 ± 0,51	2,31 ± 0,46*	2,5 ± 0,6
СДО левой мат. артерии, ед.	2,71 ± 0,3	2,67 ± 0,48	2,4 ± 0,26*
Гипотрофия плода, нед	0,92 ± 0,4	0,56 ± 0,32	0*
Протромбиновый индекс, %	106,0 ± 7,2	103,9 ± 8,0	103,3 ± 7,5
Время образования сгустка, мин	4,41 ± 0,41	4,71 ± 0,39*	4,50 ± 0,40
Степень агрегации (АДФ 2 нг/мл), %	61,91 ± 16,15	53,69 ± 15,85*	57,15 ± 14,69
Скорость агрегации (АДФ 2 нг/мл), %/мин	47,03 ± 14,20	42,11 ± 13,99*	44,41 ± 14,95
Степень агрегации (АДФ 0,2 нг/мл), %	21,92 ± 8,40	15,17 ± 7,93*	15,40 ± 8,67**
Скорость агрегации (АДФ 0,2 нг/мл), %	31,42 ± 14,05	26,13 ± 13,83*	20,20 ± 14,21**
Уровень t-PA плазмы	2,2 ± 2,05	3,25 ± 1,85	3,9 ± 2,19*
Уровень t-PA плазмы после лечения НМГ	4,84 ± 2,07	6,17 ± 2,15*	7,83 ± 2,4**
Уровень PAI-1 плазмы	244,5 ± 36,5	268,45 ± 38,1*	249,2 ± 41,2
Уровень PAI-1 плазмы после лечения НМГ	202,9 ± 35,4	194 ± 35,6*	149,1 ± 31,6**
Фактор Виллебранда, %	189,27 ± 74,07	123,03 ± 67,28*	81,83 ± 65,52**
Количество эндотелиоцитов, 10 ⁴ /л	15,7 ± 6,29	13,5 ± 5,7	10,57 ± 4,1

* — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ по сравнению с генотипом 4G/4G.

заболеваний почек, а при тяжелом гестозе на фоне заболеваний почек у всех беременных с гестозом (4 пациентки) имел место генотип 4G/4G ($\chi^2 = 8,78$; $p < 0,05$). Таким образом, делеция 4G в промоторе гена PAI-1 является predisposing фактором к развитию гестоза у беременных, при этом наибольший риск наблюдается у беременных с чистым гестозом, а также с сочетанным гестозом на фоне заболеваний почек, несколько меньший — на фоне АГ и сахарного диабета беременных (см. рис. 1).

3. Ассоциация полиморфизма гена ACE с гестозом. При оценке анамнестических данных и клинических симптомов заболевания в общей группе беременных с гестозом — существенных различий в зависимости от полиморфизма гена АПФ не выявлено, кроме изменений в некоторых параметрах системы гемостаза. У пациенток с генотипом D/D отмечено достоверное увеличение скорости и степени агрегации тромбоцитов по сравнению с беременными, имеющими генотип I/I. Полиморфизм гена ACE не имеет ассоциации с показателями системы фибринолиза, тем не менее у гомозигот D/D значительно повышены уровень фактора Виллебранда, эндотелиоцитов и TNF- α . При чистых формах гестоза выявлена взаимосвязь полиморфизма ACE не только с агрегационной активностью тромбоцитов и вышеозначенными маркерами эндотелиальной дисфункции, но и с уровнем адгезивных молекул. У беременных с гестозом на фоне гипертонической болезни отмечено, что для генотипа D/D характерна большая масса тела и степень ожирения, большая прибавка веса за беременность. Уровни систолического и диастолического АД существенно не различались в зависимости от генотипа, но у гомозигот D/D отмечена достоверно большая потребность в клофелине. Беременные с генотипом D/D имели сниженную скорость и степень агрегации тромбоцитов и по-

вышенный уровень всех маркеров эндотелиальной дисфункции адгезивных молекул крови (табл. 3).

Выявлено, что при легком чистом гестозе (нефропатии I–II степени) имеется достоверное увеличение частоты генотипа D/D с 38,3 до 55,8 % ($\chi^2 = 9,18$; OR = 2,04; $p < 0,05$), тогда как при тяжелых формах чистого гестоза (нефропатия III — преэклампсия) отмечено уменьшение частоты гомозигот DD по сравнению с контролем.

У беременных с гестозом на фоне ВСД по гипертоническому типу отмечено значительное уменьшение гомозигот D/D (28,5 %) и гетерозигот I/D (42,8 %) по сравнению с контролем ($\chi^2 = 4,76$; $p < 0,25$), что свидетельствует о снижении риска сосудистых осложнений со стороны полиморфизма гена АПФ (OR = 0,64). У беременных с выраженной артериальной гипертензией, соответствующей ГБ 2–3 степени, отмечено повышение частоты генотипа D/D (50 %) за счет уменьшения процента гетерозигот I/D (37,5 %) по сравнению с контролем ($\chi^2 = 1,29$) с соответствующим повышением степени риска (OR = 1,6). Наиболее заметные различия отмечены при тяжелом гестозе, при степени тяжести, соответствующей нефропатии II и выше. При тяжелом гестозе на фоне ГБ протекторный генотип I/I отсутствует, а частота генотипа D/D достигает 54,5 % ($\chi^2 = 1,87$; OR = 1,9). Заметное повышение частоты генотипа D/D отмечено и у беременных с гестозом на фоне сахарного диабета 2 типа (рис. 2).

4. Ассоциация полиморфизма гена eNOS с гестозом. У беременных с гестозом, имеющих генотип 4a/4a, отмечается достоверно более раннее появление отеков, протеинурии и гипертензии; отмечена достоверно наибольшая суточная доза клофелина — основного гипотензивного средства, используемого в акушерстве для длительной коррекции гипертензии. Кроме того, у беременных с гестозом и генотипом 4a/4a гена eNOS отмечен достоверно

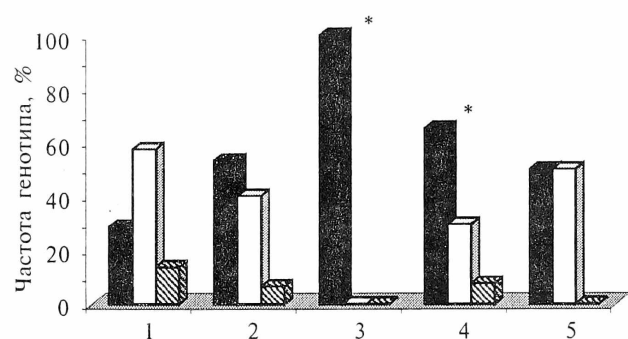


Рис. 1. Распределение частоты генотипов и аллелей гена PAI-1 у беременных с гестозом

■ Генотип 4G/4G □ Генотип 4G/5G ▤ Генотип 5G/5G

■ Аллель 4G □ Аллель 5G

1 — контроль; 2 — беременные с чистым тяжелым гестозом (нефропатия II и выше); 3 — беременные с тяжелым гестозом на фоне заболевания почек; 4 — беременные с гестозом на фоне инфекции нижних МВП; 5 — беременные с тяжелым гестозом на фоне ГБ.

* — $p < 0,05$ по сравнению с контролем

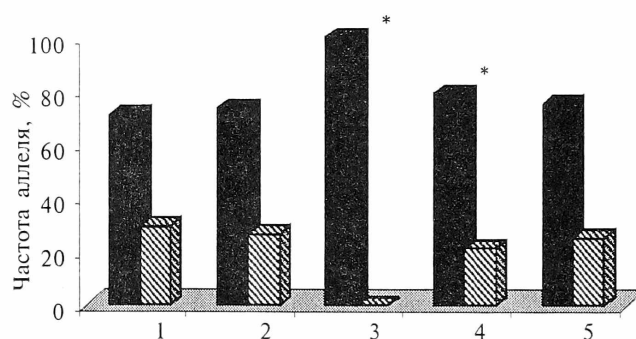


Таблица 3

Ассоциация полиморфизма гена ACE с клиническими показателями у беременных с гестозом

Показатель	Вариант генотипа		
	I/I (n = 25)	I/D (n = 51)	D/D (n = 46)
Время образования сгустка, мин	5,03 ± 0,43	4,44 ± 0,87	4,43 ± 0,54*
Фибриноген, г/л	3,52 ± 0,54	4,08 ± 0,96	3,86 ± 0,85
Степень агрегации (АДФ2 нг/мл), %	50,07 ± 6,28	50,53 ± 9,97	53,66 ± 6,4*
Степень агрегации (АДФ0, нг/мл), %	11,3 ± 2,77	15,11 ± 2,24*	13,02 ± 2,6
Скорость агрегации (АДФ2 нг/мл), %	30,2 ± 8,9	34,71 ± 9,34	37,77 ± 9,6*
Фактор Виллебранда, %	82,21 ± 30,97	144,65 ± 45,39	180,9 ± 56,29*
Количество эндотелиоцитов, 10 ⁴ /л	7,0 ± 3,9	12,17 ± 4,9	12,2 ± 4,6*
Уровень TNF-α плазмы	98,75 ± 52,5	277,1 ± 79,42**	403,0 ± 183,71***, ***
<i>Чистый гестоз</i>			
	(n = 10)	(n = 14)	(n = 21)
Адгезивные молекулы:			
нейтрофилов	90,6 ± 1,8	38,16 ± 12,08**	38,0 ± 2,2**
моноцитов	94,8 ± 1,7	55,5 ± 7,1**	54,1 ± 1,8**
лимфоцитов	9,1 ± 2,5	4,6 ± 1,3*	4,7 ± 1,4*
<i>Гестоз на фоне ГБ</i>			
	(n = 4)	(n = 8)	(n = 11)
Вес тела, кг	71,9 ± 9,1	93,1 ± 10,0**	100,5 ± 12,4*
Суточная потребность клофелина, мкг	0,16 ± 0,13	0,29 ± 0,17	0,34 ± 0,15*
Прибавка веса, кг	8,3 ± 4,7	10,3 ± 5,6	12,3 ± 4,4*
Степень агрегации tr. (АДФ2 нг/мл), %	78,0 ± 5,9	49,4 ± 9,6**	53,15 ± 8,8**
Степень агрегации tr. (0,2 нг/мл), %	22,1 ± 4,3	22,8 ± 6,7	8,7 ± 2,9***, ***
Скорость агрегации tr. (2 нг/мл), %	65,0 ± 12,5	33,27 ± 10,4**	41,5 ± 10,7***, ***
Скорость агрегации tr. (0,2 нг/мл), %	48,1 ± 11,2	22,6 ± 9,9**	17,4 ± 7,6**
Адгезивные молекулы:			
нейтрофилов	28,36 ± 2,73	41,4 ± 2,0**	55,87 ± 8,95**
моноцитов	55,8 ± 10,92	55,65 ± 5,55	68,0 ± 10,68**
лимфоцитов	4,73 ± 0,70	4,25 ± 0,55	5,5 ± 0,61*, ***

* — $p < 0,05$ по сравнению с генотипом I/I; ** — $p < 0,01$ по сравнению с генотипом I/I; *** — $p < 0,01$ по сравнению с генотипом I/D.

более низкий уровень общего белка крови и количества тромбоцитов. Гомозиготы 4a/4a имеют резистентность показателей t-РА и PAI-1 к антикоагулянтной терапии, более высокое содержание десквамированных эндотелиоцитов, худший исход

родов для новорожденного. В то же время у гетерозигот 4a/4b также определяется более выраженная эндотелиальная дисфункция по целому ряду показателей по сравнению с гомозиготами 4b/4b (табл. 4).

В нашем исследовании не выявлено ассоциа-

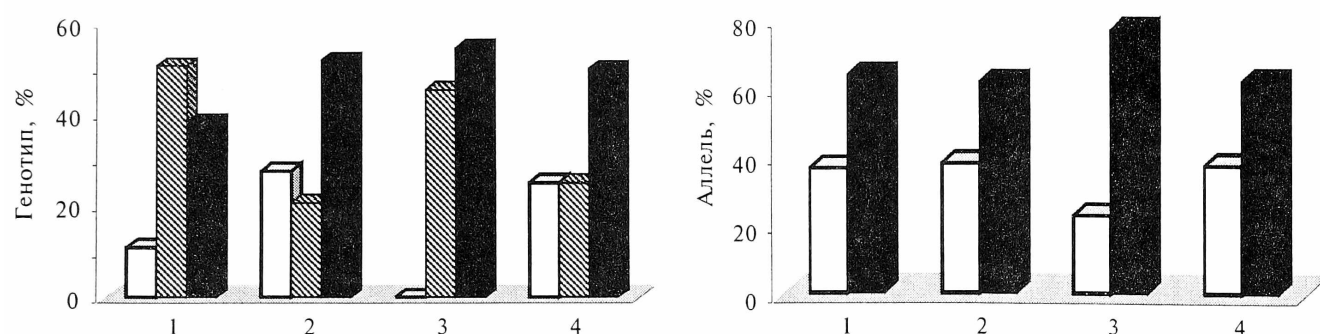


Рис. 2. Наиболее значимые проявления I/D полиморфизма гена АПФ при гестозе

■ Генотип I/I □ Генотип I/D ▣ Генотип D/D ■ Аллель I □ Аллель D
1 — контроль, 2 — II-II чистая; 3 — II-II на фоне ГБ; 4 — гестоз на фоне

Таблица 4

Ассоциация полиморфизма гена eNOS с клиническими показателями у беременных с гестозом

Показатель	Вариант генотипа		
	4b/4b (n=46)	4b/4a (n=24)	4a/4a (n=3)
Срок появления отеков, нед	30,67 ± 4,9	28,7 ± 4,6	22,3 ± 4,2*, ***
Срок протеинурии, нед	32,2 ± 5,8	31,7 ± 6,2	23,0 ± 6,4*, ***
Протеинурия, г/л	0,66 ± 1,61	0,46 ± 1,58	2,28 ± 1,65*, ***
Срок гипертензии, нед	28,1 ± 5,3	26,4 ± 4,8*	14,7 ± 3,7*, ***
Суточная доза клофелина, мкг	0,24 ± 0,16	0,23 ± 0,14	0,45 ± 0,15*, ***
Общий белок крови, г/л	64,34 ± 4,99	64,54 ± 5,39	58,53 ± 5,15*, ***
Количество тромбоцитов, 10 ⁹ /л	277,1 ± 82,7	252,3 ± 71,2	132,0 ± 76,3*, ***
Фибриноген, г/л	4,05 ± 0,85	3,68 ± 0,67	4,62 ± 0,73***
Уровень t-PA плазмы	3,17 ± 2,06	2,21 ± 1,89	2,08 ± 1,94
Уровень t-PA плазмы после лечения ИМГ	7,09 ± 1,56****	4,85 ± 1,85*, ****	3,35 ± 1,82*, ***
Уровень PAI-1 плазмы	250,4 ± 42,1	271,3 ± 33,4	268,4 ± 42,4
Уровень PAI-1 плазмы после лечения ИМГ	159,4 ± 35,4****	217,2 ± 36,6**, ****	229,1 ± 31,6*, ***
Фактор Виллебранда, %	156,97 ± 66,59	168,76 ± 75,9	173,88 ± 67,2
Количество эндотелиоцитов, 10 ⁴ /л	10,7 ± 3,5	14,4 ± 6,4	17,6 ± 4,1*
Срок родоразрешения, нед	36,99 ± 2,6	37,35 ± 2,7	32,65 ± 2,9*, ***

* — $p < 0,05$ по сравнению с генотипом 4b/4b; ** — $p < 0,01$ по сравнению с генотипом 4b/4b; *** — $p < 0,05$ по сравнению с генотипом 4a/4a; **** — $p < 0,01$ по сравнению с показателями до лечения.

ции полиморфизма 4a/4b гена eNOS с чистым гестозом. При сочетанном гестозе отмечалось перераспределение генотипов в сторону увеличения частоты гомозигот аллеля 4a (3,9 %) и гетерозигот 4a/4b (38,1 %) за счет снижения гомозигот 4b (57,8 %), $\chi^2 = 0,6$; OR для генотипа 4a/4a = 1,46; OR для генотипа 4a/4b = 1,26. Наибольшая частота генотипа 4a/4a отмечена у беременных с нефропатией I на фоне ВСД по гипертоническому типу — 11,1 % ($\chi^2 = 4,87$; OR = 4,38; $p < 0,25$), в меньшей степени — при сахарном диабете I типа. При нефропатии II степени и выше на фоне ВСД по гипертоническому типу генотип 4a/4a отсутствовал, однако имелось значительное увеличение частоты гетерозигот 4a/4b по сравнению с контро-

лем — до 58,3 % ($\chi^2 = 2,9$ OR^I = 2,8 $p < 0,5$). Повышение частоты генотипа 4a/4b отмечено при сочетанном гестозе на фоне сахарного диабета беременных, тяжелом гестозе на фоне ВСД по гипертоническому типу и легком гестозе на фоне ГБ. У беременных с гестозом на фоне заболеваний почек и тяжелым гестозом на фоне ГБ — присутствует только генотип 4b/4b (рис. 3).

5. Ассоциация полиморфизма гена TNF- α с гестозом. При гестозе у гетерозигот (-238)A/G отмечалась наибольшая прибавка веса, более раннее появление гипертензии, повышенная агрегационная активность тромбоцитов и увеличение уровня многих маркеров эндотелиальной дисфункции по сравнению с гомозиготами (-238)G/G; (гомозигот-

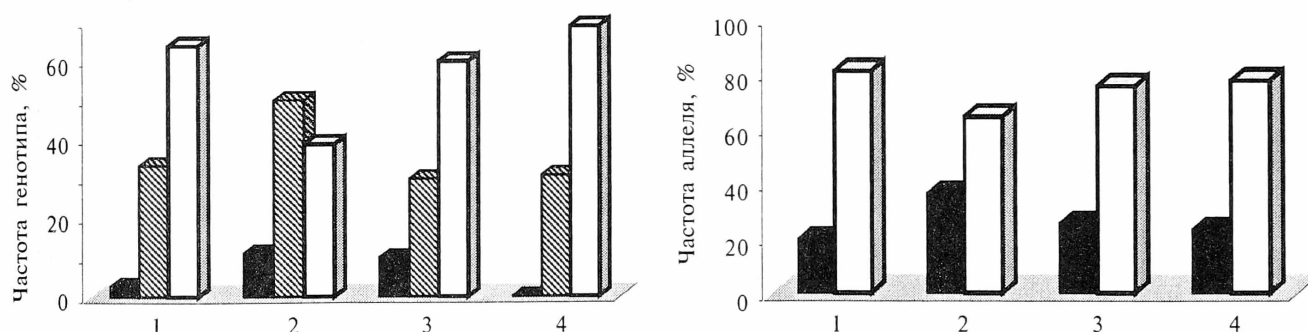


Рис. 3. Проявление 4a/4b полиморфизма гена eNOS при гестозе в зависимости от фоновых заболеваний

■ Генотип 4a/4a ■ Генотип 4a/4b □ Генотип 4b/4b ■ Аллель 4a □ Аллель 4b
1 — контроль; 2 — Н I-II на фоне ВСД; 3 — гестоз на фоне ВСД; 4 — гестоз на фоне болезни почек

Таблица 5

Ассоциация полиморфизма гена TNF- α с клиническими показателями у беременных с гестозом

Показатель	Вариант генотипа	
	Генотип (-238)G/G (n=101)	Генотип (-238)A/G (n=16)
Прибавка веса, кг	11,67 $\pm$ 4,15	14,53 $\pm$ 4,36*
Срок появления гипертензии, нед	27,95 $\pm$ 10,21	22,19 $\pm$ 9,88*
Время образования сгустка, мин	4,65 $\pm$ 0,58	3,18 $\pm$ 0,75**
Степень агрегации tr. (АДФ2 нг/мл), %	56,45 $\pm$ 17,85	69,85 $\pm$ 18,65*
Степень агрегации (АДФ2 нг/мл), % после терапии НМГ	49,97 $\pm$ 17,82***	65,67 $\pm$ 19,04*
Уровень t-PA плазмы	2,94 $\pm$ 2,13	2,03 $\pm$ 1,91
Уровень PAI-1 плазмы	188,2 $\pm$ 44,9	235,7 $\pm$ 39,8*
Фактор Виллебранда, %	148,96 $\pm$ 72,15	198,78 $\pm$ 69,33*
Количество эндотелиоцитов, 10 ⁴ /л	10,4 $\pm$ 5,13	14,5 $\pm$ 4,79*
Адгезивные молекулы:		
нейтрофилов	54,49 $\pm$ 17,2	67,92 $\pm$ 11,04
моноцитов	66,81 $\pm$ 8,74	73,55 $\pm$ 9,31*
лимфоцитов	5,1 $\pm$ 0,83	5,78 $\pm$ 0,79*
Уровень TNF- α плазмы	220,27 $\pm$ 83,7	233,43 $\pm$ 88,17
Уровень И-8 плазмы	94,17 $\pm$ 47,85	113,28 $\pm$ 59,44

* — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ по сравнению с генотипом (-238)G/G; *** — $p < 0,01$ по сравнению с данными до лечения.

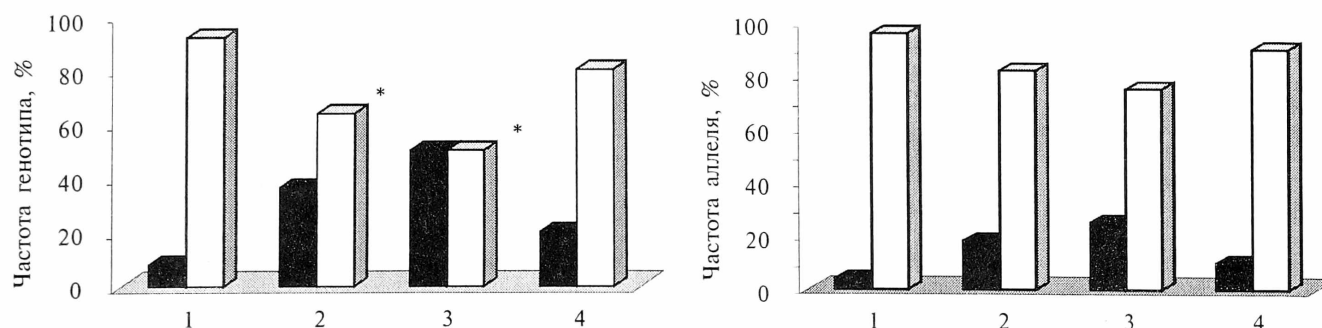
ты (-238)A/A в исследуемых группах не отмечены). Результаты представлены в табл. 5.

При оценке взаимосвязи данного полиморфизма со степенью тяжести чистого гестоза выявлено, что у беременных с нефропатией I степени частота гетерозигот выше, чем в контрольной группе — соответственно 11,2 % по сравнению с 7,5 % (OR = 1,46; $\chi^2 = 0,011$), а при тяжелом гестозе (нефропатии II и выше) гетерозиготы (-238)A/G полностью отсутствуют. При сочетанном гестозе на фоне артериальной гипертензии отмечено значительное возрастание частоты гетерозигот на фоне ВСД по гипертоническому типу, при этом для легкого гестоза (нефропатия I степени) было характерно более значимое, достоверное увеличение частоты генотипа (-238)A/G до 36,3 % ($\chi^2 =$

= 8,53; OR = 6,38; $p < 0,05$) по сравнению с более тяжелыми формами гестоза. У беременных с сочетанным гестозом на фоне заболевания почек отмечено значительное увеличение частоты генотипа (-238)A/G, причем достоверное, до 50 %, — в случаях легкого гестоза ($\chi^2 = 9,97$; OR = 11,2 $p < 0,05$), тогда как все 4 беременные с тяжелым гестозом (более нефропатии II степени) на фоне почечной патологии имели генотип (-238)G/G. Наиболее значимые из полученных результатов представлены в рис. 4.

Обсуждение результатов

Изучение полиморфизма генов — кандидатов, предрасполагающих к развитию эндотелиальной

Рис. 4. Достоверное перераспределение полиморфизма (-238) A/G гена TNF- α у беременных с гестозом

■ Генотип (-238)A/G □ Генотип (-238)G/G

■ Аллель (-238)A □ Аллель (-238)G

1 — контроль; 2 — Н I и ВСД по гипертоническому типу; 3 — гестоз и болезни почек; 4 — гестоз и СД беременных; * — $p < 0,05$

дисфункции и в частности к развитию гестоза, выявило взаимосвязь клинико-лабораторных показателей, характеризующих тяжесть гестоза, с увеличением уровня маркеров эндотелиальной дисфункции и наличием мутантных генотипов. При этом нами отмечено перераспределение частоты мутантных аллелей и генотипов у беременных с гестозом в зависимости от тяжести самого гестоза, а также от наличия и выраженности сочетанной патологии.

В целом при гестозе имеется незначительное увеличение мутантных генотипов I/I гена PLAT, (-238)A/G гена TNF- α , 4a/4b гена eNOS. Более выраженное перераспределение в сторону увеличения частоты мутантных генотипов отмечено для генотипа 4G/4G гена PAI-1.

При сочетанном гестозе отмечена гораздо большая частота мутантных генотипов — I/I гена PLAT, (-238)A/G гена TNF- α и 4a/4b гена eNOS. Отмечено также повышение частоты генотипа 4a/4a гена eNOS.

Частота мутантных генотипов PLAT, PAI-1, eNOS и TNF- α еще более высока у беременных с тяжелым гестозом на фоне ВСД по гипертоническому типу. Однако максимальная частота этих генотипов наблюдается у беременных с легким гестозом на фоне ВСД по гипертоническому типу. Таким образом, можно заключить, что у беременных с сочетанным нетяжелым гестозом на фоне функциональных фоновых нарушений гемодинамики полиморфизм генов, принимающих участие в регуляции функции эндотелия, играет значительную роль.

Аналогичная картина наблюдается и у беременных с гестозом на фоне почечной патологии, однако для сочетанного гестоза на фоне заболеваний почек характерно в первую очередь достоверное увеличение мутантного генотипа гена TNF- α . Наличие такого генотипа очевидно указывает на выраженную предрасположенность к развитию воспалительных нарушений в мочеполовой системе и, как следствие, — увеличенный риск развития сочетанного гестоза.

При гестозе на фоне гипертонической болезни отмечена возрастающая частота мутантного генотипа D/D гена ACE. При этом для легкого гестоза характерна также значительная частота генотипа 4a/4a гена eNOS. Очевидно, для сочетанного легкого гестоза на фоне ранее имевшихся выраженных нарушений микроциркуляции характерны как патогенетические черты, общие с предыдущими подгруппами, так и дополнительные факторы, в частности, более значимые изменения в ренин-ангиотензиновой системе и дисбалансе оксида азота, обусловленные полиморфизмом генов ACE и eNOS. При тяжелом гестозе на фоне ГБ достаточно высокая частота мутантных генотипов генов PAI-1 и ACE

позволяет их считать серьезными кандидатами в гены предрасположенности к тяжелому гестозу.

При чистом гестозе, без выявленных фоновых заболеваний, картина распределения мутантных генотипов выглядит иначе. При легком гестозе (нефропатия I степени) наблюдается увеличение частоты полиморфизмов всех исследованных генов, участвующих в регуляции функции эндотелия, в том числе увеличенная частота D/D генотипа гена АПФ, не проявляющаяся при легком сочетанном гестозе. Для чистого тяжелого гестоза характерно достаточно значимое увеличение частоты генотипов 4G/4G гена PAI-1 и D/I гена ACE.

Наши данные о распределении частоты мутантных генотипов при гестозе убедительно показывают, что гестоз представляет собой синдром, в состав которого входят различные патологические состояния, объединенные сходными клиническими проявлениями, но имеющими различные пути развития. Очевидно, что имеется отчетливая взаимосвязь полиморфизма генов PLAT, PAI и особенно TNF- α с предшествующей беременностью эндотелиальной дисфункцией фоновых заболеваний, а также с нарушением функции эндотелия при «чистой» нефропатии I степени. Возможно, нефропатия I служит первым клиническим проявлением той хронической эндотелиальной дисфункции, которая возникает у большей части пациенток впоследствии, и которая сохраняется даже через несколько лет после разрешения [18].

При чистом тяжелом гестозе количество и частота мутантных генотипов генов, регулирующих функцию эндотелия, значительно меньше, чем при гестозе в целом. По-видимому, генетическая предрасположенность к чистым тяжелым гестозам в первую очередь связана (помимо предрасположенности к эндотелиальной дисфункции) с особенностями материнско-эмбриональных взаимодействий генов, что требует дальнейшего изучения.

Тем не менее очевидно, что генетическое тестирование пациенток для определения совокупности полиморфизмов генов, участвующих в регуляции функции эндотелия, уже сейчас позволяет выявить повышенную степень риска развития гестоза у будущей матери.

Литература

1. Айламазян Э. К. Неотложная помощь при экстремальных состояниях в акушерской практике. — 3-е изд. — СПб., «Издательство Н-Л» 2002. — 281 с. с ил.
2. Баранов В. С., Баранова Е. В., Иващенко Т. Э. и др. Геном человека и гены «предрасположенности». (Введение в предиктивную медицину). СПб., «Интермедика», 2000 — 272 с.

3. Елисеева Ю. Е. Ангиотензин-превращающий фермент, его физиологическая роль//В-сы мед. химин. — 2001. № 1. — С. 43–54.
4. Супряга О. М. Роль эндотелиальной дисфункции в генезе гипертензивных состояний у беременных//Акуш. Гин. — 1995. — № 6. — С. 5–9.
5. Bashford M. T., Michael T., Heftler L. et al. Angiotensinogen and endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms among Hispanic patients with preeclampsia//Am J. Obstet Gynecol. — 2001;184. — P. 1345–51.
6. Butke T. M., Sandstrom P. A. Oxidative stress as a mediator of apoptosis//Immunol. Today. — 15 (1994). — P. 7–10.
7. Cooper D. W., Brennecke S. P., Wilton A. N. Genetics of preeclampsia//Hypertens. Pregn. — 1993;12. — P. 1–23.
8. Dekker G. A., Sibai B. M. Etiology and pathogenesis of preeclampsia: Current concepts//Am J Obstet Gynecol. — 1998;179. — P. 1359–75.
9. Eriksson P., Kallin B., van't Hooft F. M. et al. Allele-specific increase in basal transcription of the plasminogen-activator inhibitor 1 gene is associated with myocardial infarction//Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1995. — Vol. 92. — P. 1851–1855.
10. Folio M., Ginsburg D. Structure and expression of the human gene encoding plasminogen activator inhibitor, PAI-1//Gene. — 1989; 84. — P. 447–453.
11. Glueck C. J., Phillips H., Cameron D. et al. The 4G/4G polymorphism of the hypofibrinolytic PAI-1 gene: An independent risk factor for serious pregnancy complications//Metabolism. — 49 (2000). — P. 845–852.
12. Jaana T. M., Heiskanen M. M., Pirkkanen M. J. et al. Insertion-deletion polymorphism in the gene for angiotensin-converting enzyme is associated with obstetric cholestasis but not with preeclampsia//Am J Obstet Gynecol. — 2001;185. — P. 600–3.
13. Katz S. D., Rao R., Berman J. et al. Pathophysiological correlates of increased serum tumor necrosis factor in patients with congestive heart failure. Relation to nitric oxide-dependent vasodilation in the forearm circulation//Circulation. — 90 (1994). — P. 12–16.
14. Knowles R. G., Moncada S. Nitric oxide synthases in mammals// Biochem J. — 1994; 298. — P. 249–58.
15. Lachmeijer A. M., Crusius J. B., Pals G., Dekker G. A., Arngrimsson R., ten Kate L. P. Polymorphisms in the tumor necrosis factor and lymphotoxin-alpha gene region and preeclampsia//Obstet Gynecol. — 2001; 98. — P. 612–9.
16. Livingston J. C., Park V., Barton J. R., Elfering S., Haddad B., Mabie W. C., et al. Lack of association of severe preeclampsia with maternal and fetal mutant alleles for tumor necrosis factor alpha and lymphotoxin alpha genes and plasma tumor necrosis factor alpha levels//Am J. Obstet Gynecol. — 2001;184. — P. 1273–7.
17. Matsumori A., Yamada T., Suzuki H. et al. Increased circulating cytokines in patients with myocarditis and cardiomyopathy//Brit. Heart J. — 72 (1994). — P. 561–566.
18. Ness R. B., Roberts J. M. Heterogeneous causes constituting the single syndrome of preeclampsia: A hypothesis and its implications//Am J. Obstet Gynecol. — 1996;175. — P. 1365–70.
19. Nishikawa S., Miyamoto A., Yamamoto H., Ohshika H., Kudo R. The relationship between serum nitrate and endothelin-1 concentrations in preeclampsia//Life Sci. — 2000, Aug 11; 67(12). — P. 1447–54.
20. Soebbing D., Dorman K., Gregg A. R. A NOS3 polymorphism is associated with preeclampsia//Am J. Obstet Gynecol. — 1999;180 (1 Pt 2): S18.
21. Tempfer C., Soebbing D., Dorman K., Gregg A. R. A NOS3 polymorphism is associated with preeclampsia//Am J. Obstet Gynecol. — 1999;180 (1 Pt 2): S18.
22. Tuddenham E. G. D., Cooper D.N. The Molecular Genetics of Haemostasis and its Inherited Disorders. — Oxford Monographs on Medical Genetics N 25. «Oxford University Press». 1994. — 585 p.
23. Wilson A. G., Symons J. A. et al. Effects of a polymorphism in the human TNF- α promoter on transcriptional activation//PNAS. — 1997. — Vol. 94. — P. 3195–3199.
24. Yamada N., Arinami T., Yamakawa-Kobayashi K. et al. The 4G/5G polymorphism of the plasminogen activator inhibitor-1 gene is associated with severe preeclampsia// J. Hum. Genet. — 45 (3). 2000. — P. 138–41.
25. Zhao Y., Zhang W., Wang L. [Changes of plasma nitric oxide and endothelin levels in normal pregnant women and pregnancy induced hypertension]// Zhonghua Yi Xue Za Zhi. — 1998 Jun; 78 (6). — P. 457–9.
26. Zhou N., Yu P., Chen J. et al. [Detection of insertion/deletion polymorphism of angiotensin converting enzyme gene in preeclampsia]//Chinese. — Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi. — 1999, Feb 10;16 (1). — P. 29–31.

RESEARCH OF GENETIC PREDISPOSITION TO GESTOSIS: POLYMORPHISM OF GENES, PARTICIPATING IN VASOREGULATION OF FUNCTION'S ENDOTHELIUM

Mozgovaja E. V.

■ **Key words:** pregnancy, polymorphism of genes, endothelium dysfunction, gestosis

**В. Ф. Беженарь, Е. Ф. Кира,
Ю. В. Цвелев, А. Е. Антушевич,
А. М. Никифоров**

Кафедра акушерства и гинекологии
им. А. Я. Красовского Военно-
медицинской академии,
Санкт-Петербург;
Всероссийский Центр экологической
и радиационной медицины (ВЦЭРМ)
МЧС РФ, Санкт-Петербург

АНАЛИЗ КОМПЛЕКСНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ЭКОЛОГО- ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ НА РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИН

■ В результате исследования
и обобщения результатов
комплексного обследования
3339 женщин в работе установлены
основные механизмы возникновения,
клинических проявлений и динамики
нарушений репродуктивного здоровья
женщин при комплексном воздействии
неблагоприятных эколого-
профессиональных факторов
(радиационной аварии, токсического
химического производства)
и обоснованы основные направления
по их диагностике, лечению
и профилактике.

■ **Ключевые слова:** экологическая ре-
продуктология, репродуктивное здо-
ровье, малые дозы радиации, акри-
лонитрил

Актуальность проблемы

Демографическую ситуацию в России, сложившуюся на рубеже XX — XXI веков, большинство специалистов оценивают как критическую. В первую очередь это связано с отрицательным приростом населения, обусловленным низкой рождаемостью и высокой смертностью. В связи со сложившейся обстановкой правительством России выдвинута концепция — «здоровье народа — важнейший фактор национальной безопасности» [Шевченко Ю. Л., 2000]. Уровень реализации биологического потенциала нации отражает состояние репродуктивного здоровья женщин, которое является «зеркалом» происходящих в обществе демографических процессов [Федорова М. В. и соавт., 1997; Айламазян Э. К. и Беляева Т. В., 2000; Артамонова В. Г. и соавт., 2001; Кулаков В. И. и соавт., 1998, 2001; Сокур Т. Н., 2001].

Одной из важнейших и далеко не решенных проблем медицинской науки и практики является комплексная оценка влияния факторов промышленного производства и различных экстремальных ситуаций на состояние здоровья профессионалов, а также лиц, привлекаемых для ликвидации последствий аварий и катастроф. Антропогенное воздействие неблагоприятных факторов окружающей среды и изменившиеся социально-экономические условия жизни сегодня привели к значительному ухудшению состояния здоровья населения России, снижению рождаемости и продолжительности жизни. Существенный вклад в эту ситуацию вносит изменившаяся экологическая и радиационная обстановка в ряде регионов страны в результате последствий испытания химического и ядерного оружия, а также крупномасштабных радиационных катастроф. Поэтому справедливо, что вопросы охраны здоровья населения, в особенности здоровья матери и ребенка, а также вопросы экологического оздоровления территорий России являются сейчас одними из приоритетных при создании государственных социальных программ.

17 лет назад произошла крупнейшая в истории человечества радиационная авария на Чернобыльской АЭС (ЧАЭС), которая имеет беспрецедентное значение в связи с масштабностью и территориальной распространенностью радионуклидного загрязнения, сопряженных с ней жертв и заболеваний [Возняк В. Я. и соавт., 1989; Шишмарев Ю. Н. и соавт., 1992; Лёгеза В. И. и соавт., 200; Никифоров А. М., 1994, 2001]. Чернобыльская авария, наиболее серьезная в истории атомной промышленности, стоила жизни и нанесла ущерб здоровью работников атомной электростанции, а также повлекла за собой потенциальную угрозу здоровью многих других людей — участников восстановительных работ после аварии и населения, проживающего в районах, загрязненных радионуклидами [Кутергина Э. Г. и соавт., 2001]. Несмотря на довольно большую изученность вопросов

биологического действия ионизирующих излучений многие исследования справедливо указывают на недостаточность и противоречивость материалов по оценке истинных масштабов медицинских последствий радиационных аварий и катастроф [Краснопольский В. И. и соавт., 1991; Муратова Р. М. и Жиленко М. И., 1992; Булдаков Л. А. и соавт., 1994; Рудой И. С., 2002]. С момента аварии на ЧАЭС изучению состояния здоровья участников ликвидации последствий аварии (ЛПА) посвящены работы, касающиеся в основном мужчин. К сожалению, когорты женщины-ликвидаторы последствий аварии на ЧАЭС не нашла должного охвата в исследованиях по изучению последствий этой аварии. В публикациях, посвященных изучению состояния здоровья женщин-ЛПА, недостаточно нашли отражение вопросы комбинированного воздействия на женский организм ионизирующих излучений в малых дозах и неблагоприятных факторов нерадиационной природы [Цвелев Ю. В. и соавт., 1993; Alexanin S. S. et al., 1994].

Не менее важной проблемой является изучение воздействия современных неблагоприятных производственных факторов на репродуктивное здоровье женщин [Сивочалова О. В. и соавт., 2000; Гайнуллина М. К., 2000; Артамонова В. Г. и соавт., 2001]. Важно отметить, что в настоящее время практически нет сведений о категории жительниц радиоактивно-загрязненных территорий (РЗТ), подвергавшихся влиянию сочетания неблагоприятных профессиональных и аварийных факторов. Недостаточно отражены вопросы изучения комбинации факторов аварийной ситуации и влияния хронического воздействия токсикантов химического производства на соматическую и гинекологическую заболеваемость, специфические функции женщин.

Таким образом, перечисленные факты послужили основанием выбора данного направления исследования. В то же время, учитывая многогранность различных областей экологии, для детального анализа влияния экологических процессов на репродуктивное здоровье женщин были выбраны два основных неблагоприятных фактора — радиационный и химический.

Цель исследования

Изучение механизмов возникновения, клинических проявлений и динамики нарушений репродуктивного здоровья женщин при комплексном воздействии неблагоприятных эколого-профессиональных факторов (радиационной аварии, токсического химического производства) и обоснование основных направлений по их диагностике, лечению и профилактике.

Материал и методы исследования

Предметом исследования явились клинические, медико-гигиенические и демографические проблемы нарушений репродуктивного здоровья женщин различных эколого-профессиональных групп риска. В соответствии с целью исследования в период с 1996 по 2001 год проведен анализ 102 328 первичных документов, отражающих состояние репродуктивного и соматического здоровья когорты обследованных, также проведено комплексное клиничко-лабораторное обследование 3339 человек, в том числе 3214 женщин в возрасте от 19 до 73 лет. Когорта обследуемых была распределена по профильным группам, которые представлены в табл. 1.

Проводимое обследование было условно разделено на два этапа — клинический и лабораторный. Клинический этап включал общегинекологическое и специальное обследование, проводимое во время амбулаторного консультирования женщин. В комплексное обследование пациенток были включены терапевт, эндокринолог, гинеколог-эндокринолог, окулист, психиатр. На втором этапе проводились специальные исследования, которые включали:

- общие анализы крови, мочи по общепринятым методикам; биохимические исследования крови на анализаторах «Spectrum-2»; определение в сыворотке крови фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), пролактина, эстрадиола (E_2), прогестерона, 17-гидроксипрогестерона, тестостерона, андростендиола, кортизола, тиреотропного гормона (ТТГ), трийодтиронина (T_3), тироксина (T_4), радиоиммунологическими и иммуноферментными методами; оценку состояния иммунной системы;

- микробиологические исследования выполнены в соответствии с методическими рекомендациями МЗ РФ «Лабораторный контроль противоэпидемического режима стационаров и методика бактериологического исследования при возникновении гнойно-септических инфекций» (СПб., 1985) и руководства «Методы микробиологического анализа непорообразующих анаэробных бактерий» (Москва, 1986);

- личностные особенности психического состояния обследованных изучались по стандартизированной методике исследования личности (СМИЛ) [Мельников В. М., Ямпольский Л. Т., 1985];

- демографические исследования заболеваемости выполнены в Северо-Западном отделении Российского Государственного медико-дозиметрического регистра (РГМДР) ВЦЭРМ; для математико-статистического анализа использовали пакеты прикладных программ «Statgraphics», «Microsoft Excel 97». Работа выполнена на ПЭВМ IBM PC/AT 486.

Таблица 1

Распределение обследованных женщин по профильным группам

Профильные группы	Обследованный контингент	Анализ мед. документации / клиничко-лабораторное обследование	Территория проживания обследованных	Годы обследования
1-я «А»	Женщины-ликвидаторы последствий аварии на ЧАЭС	332/200	С.-Петербург, Ленинградская обл.	1993–2000
1-я «Б»	Военнослужащие-женщины, принимавшие участие в ЛПА на ЧАЭС	77/77	С.-Петербург, Ленинградская обл.	1993
1-я «В»	Мужчины-ликвидаторы последствий аварии на ЧАЭС	96510/75	С.-Петербург, Ленинградская обл.	1993–2000
1-я «Г»	Военнослужащие-мужчины, принимавшие участие в ЛПА на ЧАЭС	50/50	С.-Петербург, Ленинградская обл.	1993
2-я	Эвакуированные из РЗТ (2-я группа)	440/242	С.-Петербург, Ленинградская обл.	1994–1999
3-я	Жительницы РЗТ	1561/1561	г. Хойники ³ Гомельской обл.	1991–1992
		271/71	г. Новозыбков ⁴ Брянской обл.	1991–1993
		62/62	Карачаевский р-н ¹ Брянской обл.	1991–1993
		111/111	г. Клипцы ³ Брянской обл.	1991–1993
4-я	Работницы ПО «Искусственный мех»	1767/354	г. Жлобин ¹ Гомельской обл.	1985–1986 1991–1993
1-я «К»	Здоровые небеременные женщины репродуктивного возраста	113/113	С.-Петербург, Ленинградская обл.	1994–2000
		70/70	г. Волоколамск Московской обл.	
2-я «К»	Здоровые женщины в постменопаузе	22/22	С.-Петербург, Ленинградская обл.	1994–1995
3-я «К»	Женщины, члены семей военнослужащих	—/331	С. Петербург, Ленинградская обл.	1994–2000
4-я «К»	Работницы швейной фабрики «Коминтерн»	942/—	г. Жлобин ² Гомельской обл.	1985–1986 1991–1993

Всего: 102328/3339⁵¹ уровень радиационного загрязнения территории по ¹³⁷Cs — до 5 Ки/км²; 2 — 5–7 Ки/км²;3 — 5–15 Ки/км²; 4 — 15–40 Ки/км²; 5 — в том числе 3214 женщин.

Результаты исследования и их обсуждение

При изучении гинекологической заболеваемости женщин-ликвидаторов установлено, что ее показатели превышали значения в контрольной группе в 1991 г. в 2,63 раза, в 1992 г. в 13,7 раза, в 1993 г. в 9,9 раза. В 1994 г. показатели заболеваемости по данным РГМДР превышали контроль в 27,9 раза, а при обследовании в условиях клиник акушерства и гинекологии Военно-медицинской академии (ВМедА) — в 76,9 раза, то есть квалифицированное обследование женщин-ликвидаторов в условиях специализированного стационара позволило повысить качество диагностики гинекологической патологии в 2,75 раза (рис. 1).

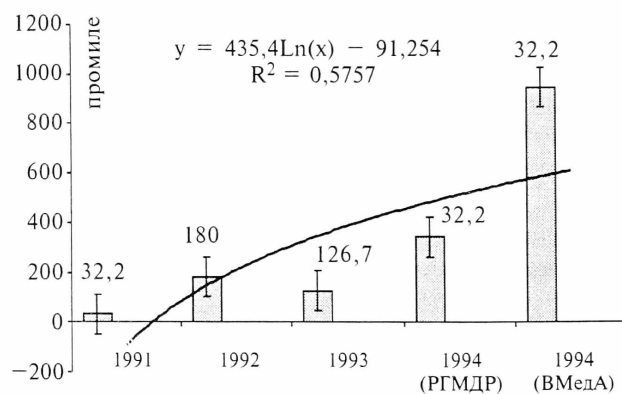


Рис. 1. Динамика гинекологической заболеваемости женщин, принимавших участие в ликвидации последствий аварии на ЧАЭС. Регрессионный анализ прогнозирования гинекологической заболеваемости

В структуре гинекологической заболеваемости ликвидаторов прослеживается тенденция к преобладанию гиперпластических процессов в органах-мишенях половой сферы. Так, миома матки составила 432,4 % воспалительные заболевания влагалища, матки и придатков — 378,3%о % пролапс гениталий — 243,2 % фиброаденоматоз молочных желез (ФАМЖ) и заболевания шейки матки — по 216,2 % доброкачественные новообразования яичников — 135,1 %оо. Следовательно, заболевания половых органов занимают одно из ведущих мест в структуре заболеваемости женщин-ликвидаторов. Их рост происходит прежде всего за счет увеличения частоты гиперпластических процессов органов-мишеней — доброкачественных новообразований матки и яичников, заболеваний шейки матки, фиброаденоматоза молочных желез, а также воспалительных заболеваний гениталий.

Корреляционный анализ заболеваемости по классу С11 в различных возрастных группах ликвидаторов свидетельствует, что наиболее значимые и единственно достоверные изменения уровня заболеваний мочеполовой системы отмечены в старшей возрастной группе женщин — «60–75 лет» ($R = 0,69$, $p < 0,05$). В прочих возрастных группах корреляция уровня заболеваемости по классу С11 (%оо) с динамикой послеаварийного периода была слабой и недостоверной. Сравнительный анализ корреляции прироста заболеваемости в различных возрастных группах выявил достоверную среднюю корреляцию между группами «20–29 лет» и «30–39 лет» ($r = 0,54$, $p < 0,05$).

Важно отметить, что под влиянием комплексного воздействия факторов радиационной аварии у женщин-ликвидаторов также наблюдали изменения во всех сферах нервно-психической деятельности и вегето-сосудистые нарушения (табл. 2), которые свидетельствуют о неблагоприятном воздействии психогенного компонента комплекса факторов радиационной аварии на нервно-психическое здоровье женщин, являющегося неотъемлемой частью репродуктивного здоровья. При этом степень изменений нервно-психического здоровья более выражена у женщин по сравнению с ликвидаторами мужчинами, а среди отдаленных психологических последствий влияния комплекса аварийных факторов чаще встречается астеническая симптоматика (95,5 %), мнестические нарушения (86,7 %) и невротические изменения (76,7 %).

Данные, полученные при логарифмическом прогнозировании заболеваний органов мочеполовой системы (класс С11) у военнослужащих-женщин, участвовавших в ЛПА на ЧАЭС, свидетельствуют о тенденции к росту числа заболеваний

мочеполовой системы до 2002 года. При этом корреляция класса С11 с динамикой лет послеаварийного периода достоверно свидетельствует о росте указанных болезней ($r = 0,75$, $p < 0,05$) и тесной взаимосвязи с уровнем общей заболеваемости ($r = 0,89$, $p < 0,05$). Важно отметить, что среди ликвидаторов-военнослужащих из числа личного состава медицинской службы выявлены достоверно более высокие уровни общей заболеваемости при обследовании в 1989 и 1997 гг. — 67,6 % и 89,3 % соответственно ($p < 0,01$).

Полученные в ходе психологического обследования данные свидетельствуют о значимом отличии числа военнослужащих, имеющих отклонения по основным шкалам СМЛ в группе ликвидаторов относительно контроля как среди мужчин, так и среди женщин. При этом если среди ликвидаторов (лица гражданского персонала) была выявлена тенденция к более выраженным изменениям со стороны нервно-психического здоровья у женщин, то при комбинации факторов военного труда и факторов радиационной катастрофы у военнослужащих отмечена четкая направленность большей выраженности изменений в психическом состоянии мужчин. Важно отметить, что среди военнослужащих-ликвидаторов 33 % мужчин и 22 % женщин свойственна склонность к депрессии и поведенческому пессимизму (табл. 3).

Среди эвакуированных женщин (2-я группа) наблюдалось снижение гинекологической заболеваемости в период с 1991 по 1994 гг. В 1991 г. гинекологическая заболеваемость женщин 2-й группы превышала аналогичную у ликвидаторов в 2,5 раза, в 1992 г. наоборот была ниже в 2,5 раза, в 1993 г. ниже в 1,9 раза и в 1994 г. — ниже в 8,8 раз (рис. 2). В структуре гинекологической заболеваемости эвакуированных в динамике наблюдения

Таблица 2

Изменения нервно-психического здоровья у участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС (усредненный %)

Характер изменений	Мужчины (n=75)	Женщины (n=77)
Невротические изменения	45,1	76,7*
Аффективные изменения	45,3	80,6*
Астенические изменения	62,4	95,5*
Поведенческие нарушения	42,6	44,4
Изменения внимания	42,8	66,7
Вегето-сосудистые дисфункции	22,2	60,0*
Изменения со стороны трудовой деятельности	32,0	57,8
Повышение речевой активности	52,0	60,0
Неполная оценка ситуации	28,0	33,3
Мнестические нарушения	59,3	86,7*

* — $p < 0,05$.

преобладали заболевания шейки матки (32,2 ‰), воспалительные заболевания влагалища, матки и придатков (16,1 ‰), ФАМЖ (16,1 ‰).

В то же время в структуре выявленной гинекологической патологии у жительниц РЗТ (3-я группа) преобладали заболевания шейки матки (153,0 ‰) и хронические неспецифические воспалительные заболевания внутренних гениталий (128,7 ‰). При этом среди осложнений беременности в группе жительниц из загрязненных районов Брянской области ведущими являлись поздние гестозы (24 %), самопроизвольные выкидыши (16 %), угроза прерывания беременности в I триместре (33,1 %) и во II-III триместрах (23,9 %), превышающие показатели контрольной группы в 2 и 3 раза. Высокая частота выкидышей и угрозы прерывания беременности могут быть обусловлены воспалительными заболеваниями и дисбиотическими состояниями беременных женщин, проживающих на РЗТ.

При выяснении степени влияния условий труда на заболеваемость с временной утратой трудоспособности у работниц обследованного химического предприятия установлено, что средний показатель временной нетрудоспособности в связи с заболеваемостью по всем исследуемым группам за период обследования составил $83,2 \pm 2,5$ случая и $665,8 \pm 29,0$ дней на 100 работающих. При этом в структуре трудопотерь заболеваниям мочеполовой системы принадлежит незначительная доля — 5,0 %. В то же время выявлена достоверная зависимость частоты осложнений беременности и родов у женщин от стажа их работы на химическом производстве ($r = 0,8$, $p < 0,05$).

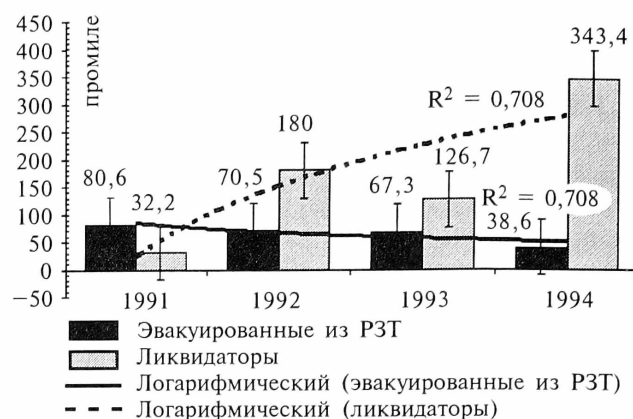


Рис. 2. Динамика гинекологической заболеваемости женщин 1-й «А» и 2-й групп обследования. Регрессионный анализ прогнозирования гинекологической заболеваемости

Анализ показателей репродуктивного здоровья работниц химического производства свидетельствует о тенденции к учащению у них осложнений в течение беременности по сравнению с группой контроля. Так, обращает внимание преобладание ранних гестозов (18,5 %), анемии беременных (6,6 %), преждевременных родов (6,5 %), преждевременного излития околоплодных вод (10,2 %), частоты выполнения оперативных пособий в родах (21,7 %). Указанные показатели свидетельствуют о неблагоприятном влиянии производственно-профессиональных факторов химической промышленности на репродуктивное здоровье работниц, а количественно определяемые

Таблица 3

Сравнительный анализ результатов психологического обследования военнослужащих-ликвидаторов с помощью методики отклонения психического состояния (СМИЛ)

Исследуемый показатель	Количество лиц, имеющих отклонения от нормальных значений (более 70 Т-баллов), %			
	Основная группа		Контроль	
	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины
I шкала (ипохондрия)	34,0 ± 4,4	22,0 ± 6,0	4,8 ± 1,9 ¹	7,5 ± 3,6
II шкала (депрессия)	33,0 ± 4,3	22,0 ± 4,9	23,6 ± 3,8	9,4 ± 4,0 ⁵
III шкала (истерия)	8,0 ± 2,5	4,0 ± 2,8	0,65 ± 0,63 ²	0
IV шкала (психопатия)	22,0 ± 3,8	15,0 ± 5,0	3,9 ± 1,7 ³	5,66 ± 3,17 ⁴
V шкала (мужественность, женственность)	11,0 ± 2,9	8,0 ± 4,0	0	3,77 ± 2,6
VI шкала (паранормальность)	13,0 ± 3,1	13,0 ± 4,9	0,78 ± 0,78 ²	1,88 ± 1,86 ⁴
VII шкала (психастения)	27,4 ± 4,0	5,8 ± 2,0 ⁶	5,83 ± 2,0 ³	3,8 ± 2,6
VIII (шизоидность)	24,0 ± 4,0	17,5 ± 5,4	11,8 ± 2,8 ¹	13,2 ± 4,6
IX (гипомания)	30,0 ± 4,2	13,0 ± 6,0 ⁴	3,9 ± 1,72 ³	3,7 ± 2,6 ⁴
X (социальная интроверсия)	9,0 ± 2,6	4,0 ± 2,8	2,4 ± 1,7 ³	0

1 — $p < 0,05$ относительно контроля;

2 — $p < 0,01$ относительно контроля;

3 — $p < 0,001$ относительно контроля;

4 — $p < 0,05$ у женщин, относительно мужчин;

5 — $p < 0,01$ у женщин, относительно мужчин;

6 — $p < 0,001$ у женщин, относительно мужчин.

параметры репродуктивной системы женщин-профессионалов могут служить оценочными критериями гигиенического неблагополучия предприятия.

Обращает на себя внимание, что в послеварийном периоде, т. е. в условиях влияния комбинации неблагоприятных факторов (комплекс факторов радиационной катастрофы в сочетании с химическими промышленными ксенобиотиками) у женщин 4-й группы достоверно возросла частота случаев ранних (23,3 %) и поздних гестозов (34,9 %), невынашивания беременности (16,1 %), несвоевременного излития околоплодных вод (27,8 %), кесарева сечения (35,3 %) и осложненных родов (91,7 %) ($p < 0,05$). В то время как в контрольной группе (влияние факторов проживания на РЗТ) достоверно возросла частота только поздних гестозов (24,2 %), преждевременного излития околоплодных вод (24,3 %), кесарева сечения (18,4 %) и осложненных родов (86,8 %).

Гинекологическая заболеваемость женщин 4-й группы по данным углубленных осмотров за 3 года отдаленного послеварийного периода составила в среднем 92,7 % в основных группах и 84,4 % в контроле. Высокий уровень гинекологической заболеваемости обусловлен влиянием комбинации факторов: комплекс факторов радиационной аварии (социальное напряжение в обществе и психологический стресс по причине отсутствия достоверной научной информации о влиянии на здоровье факта проживания на РЗТ, изменившийся рацион питания и уклад жизни, возможность инкорпорации радионуклидов с пищей и воздействие внешнего облучения в малых дозах и интенсивностях), неблагоприятные профессионально-производственные условия труда, но также отчасти связан с лучшей выявляемостью по сравнению с профилактическими осмотрами, проводимыми в доаварийный период. Среди женщин контрольной группы, которые условно подвергались в основном воздействию комплекса факторов радиационной аварии практически здоровы-

ми оказались 15,6 %, у 76 женщин (84,4 %) обнаружено 254 гинекологических заболевания, т. е. на каждую пациентку приходилось по несколько нозологических форм.

В структуре гинекологической заболеваемости женщин 4-й группы первое место занимали воспалительные заболевания женских половых органов — $75,6 \pm 5,3$ % (в контроле $55,4 \pm 7,2$ %, $p < 0,05$); далее следовали нарушения менструального цикла — $26,6 \pm 3,8$ % (в контроле $17,2 \pm 6,4$ %, $p > 0,05$); фоновые, предопухолевые заболевания и рак шейки матки занимали в различные годы второе—третье ранговое место, в среднем — $29,0 \pm 4,1$ % (в контроле $19,9 \pm 3,5$ %, $p > 0,05$).

Таким образом, воздействие комплекса факторов радиационной аварии — изолированно или в сочетании с влиянием промышленных ксенобиотиков — привело к достоверному росту гинекологической заболеваемости у женщин обследованных групп. При этом в значительном числе случаев отмечали нарушения специфических функций женского организма у обследованных. Установлено, что через 8–9 лет после аварии у женщин-ликвидаторов частота нарушений менструального цикла возросла в 4,3 раза (рис. 3), в том числе дисфункциональных маточных кровотечений в 7 раз (до 22,6 %), метрорагий в 6 раз (до 19,3 %), менорагий в 4 раза (до 12,9 %), менометрорагий в 4,3 раза (до 41,9 %), полименореи в 4 раза (до 12,9 %), гиперменструальный синдром в первые 9 лет после выполнения работ по ЛПА развился у 83,9 % женщин (рис. 4). Жалобы на нарушения менструального цикла у ликвидаторов носили отсроченный характер и возникали в среднем через $5,25 \pm 1,1$ года после выполнения работ в 30-км зоне. При этом физиологическая аменорея (менопауза) наступила у 38,7 % ликвидаторов. Вместе с тем при сохраненном цикле у 32,2 % пациенток наблюдался болевой синдром: у 19,3 % по типу синдрома предменструального напряжения, 9,7 % — альгоменореи, 3,2 % — овуляторного синдрома.

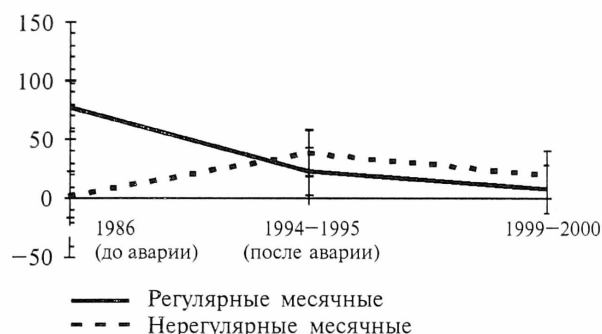


Рис. 3. Характер изменений менструального цикла у женщин-ликвидаторов репродуктивного возраста

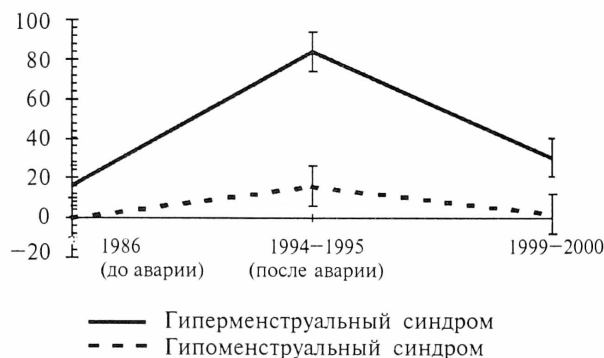


Рис. 4. Формы нарушений менструальной функции у женщин-ликвидаторов репродуктивного возраста

При клиническом наблюдении за ликвидаторами в динамике послеварийного периода в 1999–2000 гг., т. е. через 13–14 лет после аварии было выявлено, что по сравнению 1994–1995 гг. (8–9 лет после аварии), частота нарушений менструального цикла у ликвидаторов снизилась с 38,7 % до 20,4 % ($p > 0,05$), в том числе дисфункциональных маточных кровотечений в 3,1 раза (до 6,1 %), аменореи в 2,8 раза (до 10,2 %), метрорагий и менорагий в 2,0 раза (до 20,4 %), полименореи в 9,1 раз (до 2,1 %). Эта особенность связана, с уменьшением числа женщин-ликвидаторов с сохраненной менструальной функцией (рис. 4). При контрольном обследовании через 13–14 лет после выполнения работ по ликвидации последствий аварии на ЧАЭС 71,4 % обследованных женщин находились в пери- и постменопаузе. Менопауза у них наступила через $7,61 \pm 1,3$ года после возвращения из 30-км зоны. Средний возраст вступления в менопаузу у этих женщин составил $45,3 \pm 1,4$ лет.

Следовательно, среди вариантов нарушений менструального цикла у ликвидаторов преобладал гиперменструальный синдром, свидетельствующий об относительной или абсолютной гиперэстрогении. В то же время через 13–14 лет после аварии наметилась тенденция к уменьшению числа женщин с гиперменструальным и болевым синдромом, что связано со снижением числа ликвидаторов репродуктивного возраста и достоверным ростом количества женщин, вступивших в менопаузу.

Формирование относительной гиперэстрогении у обследуемых через 8–9 лет после воздействия КФА подтверждалось результатами гормонального тестирования, при котором также было обнаружено, что у 10,5 % женщин отмечался вторичный характер поражения репродуктивной системы — тиреоидного и у 10,5 % надпочечникового генеза. Кроме того, выявленное у 31,5 % ликвидаторов повышенное содержание пролактина в сыворотке крови при сохранении нормально-

го базального уровня секреции ЛГ и ФСГ может свидетельствовать о формировании гиперпролактинемической недостаточности яичников центрального (гипоталамического) генеза.

При проведении гормонального скрининга жительниц 2-й зоны радиационного загрязнения обнаружено, что среди женщин 3-й группы выявлены такие патологические состояния, как гиперпролактинемия (14,4 %), гипотиреоз (9,6 %), гиперкортизолемиа (6,7 %), гиперинсулинемия (7,7 %). Общее количество лиц с эндокринопатиями составило 38,4 % (табл. 4). Роль этих эндокринных состояний в генезе большинства классов гинекологических заболеваний, которые были выявлены при клиническом обследовании, позволяет во многом объяснить столь высокую гинекологическую заболеваемость на территориях, подвергшихся радиоактивному загрязнению в результате Чернобыльской катастрофы.

Анализируя особенности эндокринной системы ликвидаторов, вступивших в менопаузу после аварии, следует выделить следующие особенности. Во-первых, в подгруппе женщин, вступивших в менопаузу через 8–9 лет после аварии, обращает на себя внимание более раннее начало менопаузы — $46,1 \pm 0,94$ лет. В то же время в подгруппе ликвидаторов более молодого возраста, вступивших в менопаузу через 13–14 лет после аварии, менопауза наступила в $45,3 \pm 1,4$ лет. Во-вторых, у 75 % обследованных 1-й «А» группы вступивших в перименопаузальный период, отмечали развитие климактерического синдрома (КС). При этом невроvegetативные нарушения выявлены у 88,8 % женщин, причем число «приливов» жара не превышало 10 в сутки, что соответствует легкой форме КС. Обменно-эндокринные нарушения выявлены у 22,2 % пациенток; психоэмоциональные нарушения у 100 % женщин.

Изучение особенностей микробиоценоза влагалища у женщин 1-й «А» и 3-й обследованных групп показало, что из 82 ликвидаторов с жалобами на обильные выделения из влагалища диагноз

Таблица 4

Уровень T_3 , T_4 , ТТГ, пролактина у жительниц РЗТ с выявленным гипотиреозом, нормо- и гиперпролактинемией ($X \pm m$)

Гормоны, ед. измерения	Группы (п. число обследованных)			
	Гипотиреоз (10)	Нормопролактинемия (89)	Гиперпролактинемия (15)	
			пограничная (7)	явная (8)
T_3 , нмоль/л	$1,30 \pm 0,14$	$1,46 \pm 0,04$	$1,46 \pm 0,04$	$1,38 \pm 0,09$
T_4 , нмоль/л	$81,38 \pm 0,09$	$96,94 \pm 2,27$	$91,70 \pm 7,90$	$82,30 \pm 6,90$
ТТГ, МЕ/л	$4,88 \pm 0,82$	$1,40 \pm 0,14$	$1,13 \pm 0,10$	$2,55 \pm 1,40$
Пролактин, мкг/л	$6,93 \pm 0,80$	$7,28 \pm 0,31$	$17,40 \pm 0,70$	$22,80 \pm 1,30$

бактериального вагиноза (БВ) был установлен у 77 (93,9 %). При этом 31,7 % женщин констатировали появление симптомов заболевания на фоне или вскоре после интенсивной антибиотикотерапии, у 14,7 % пациенток обильные выделения появились во время беременности, у 7,3 % — после родов, у 6,1 % — после аборта. Воспалительные заболевания придатков матки, как причина непрекращающихся белей, отмечены в 28,0 % наблюдениях, неспецифический вагинит (НВ) — в 4,9 %. В 2,4 % случаев заболевание развилось на фоне гормональной терапии, в 1,2 % — после операций на яичниках и/или матке, в 4,9 % — в перименопаузе. Особо необходимо отметить, что у 58,5 % больных был диагностирован дисбактериоз кишечника.

По результатам микробиологического обследования жительниц РЗТ (3-я профильная группа) были разработаны критерии оценки микробиоценоза здоровых беременных женщин, проживающих в условиях хронического воздействия малых доз радиации. На основании этих критериев группа обследованных беременных по степени выраженности дисбиоза влагалища распределилась в следующей последовательности: нормоценоз — 49,4 %, дисбиоз — 50,6 %, при этом дисбиоз 1-й ст. — 16,5 %, 2-й ст. — 23,5 %, 3-й ст. — 10,6 %. В то же время результаты по определению микробиоценоза содержимого толстой кишки, полученные от тех же беременных женщин, показали большую частоту отклонений от нормального биоценоза по сравнению с микробиоценозом влагалища, хотя эти отклонения носили нерезко выраженный характер. Так, нормальный биоценоз был обнаружен у 31,8 % беременных, а у 68,2 % диагностирован дисбактериоз различной степени тяжести.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют, что воздействие комплекса факторов аварии на ЧАЭС сопряжено с повышенной частотой нарушений в микроэкологии женских половых путей. При этом полученные данные требуют относить беременных, проживающих в районах с уровнем радиационного загрязнения более 15 Ки/км², в группу риска развития внутриутробной инфекции и послеродовых гнойно-воспалительных осложнений.

В процессе клинико-иммунологического обследования также было установлено, что в отдаленный послеаварийный период (8–10 лет) у женщин-ликвидаторов не обнаружены значимые изменения в гемограммах. В то же время определенные нарушения иммунного статуса сохранялись у обследованного контингента и через 8–9 лет после воздействия комплекса факторов радиационной аварии. Так, в периферической крови

женщин 1-й «А» группы отмечалось увеличение относительного содержания Т-лимфоцитов с преобладанием в ТР-РОК и снижением числа ТЧ-РОК. Эти изменения приводили и к нарушению кооперации абсолютного числа ТЧ-РОК и ТР-РОК при снижении содержания IgM, Е и титра C₃-комплемента по сравнению с группой сравнения. Подобное соотношение субпопуляций Т-лимфоцитов может служить свидетельством повышения активности компенсаторных процессов, протекающих в иммунной системе ликвидаторов. В то же время такой важный показатель, как функциональная активность Т-лимфоцитов, которую оценивали по индексу миграции в реакции торможения миграции лейкоцитов (РТМЛ), восстанавливалась не полностью. Аномальные формы азурофильных и специфических гранул нейтрофилов, которые, как считается, являются одним из надежных диагностических критериев радиационного воздействия на организм человека, определялись в крови женщин-ликвидаторов (табл. 5).

Таблица 5

Количество и функциональное состояние нейтрофильных гранулоцитов периферической крови женщин-ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС через 8–9 лет после работ в «зоне отчуждения»

Показатели	Группы обследованных	
	Контроль	Ликвидаторы
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	$6,43 \pm 0,28$	$6,24 \pm 0,30$
Нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$	$3,58 \pm 0,09$	$2,5 \pm 0,06^*$
Фагоцитоз нейтрофилов с дрожжами, $\times 10^9$	$4,92 \pm 0,05$	$1,70 \pm 0,5^*$
Содержание катионных белков, усл. ед.	$1,55 \pm 0,02$	$1,53 \pm 0,01$
Количество нейтрофилов с аномальными гранулами, %	—	$5,96 \pm 1,31^*$
Среднее число аномальных гранул в нейтрофиле	—	$1,34 \pm 0,19^*$

* — $p < 0,001$ по сравнению с контролем.

Наряду с уменьшением концентрации C₃-комплемента отмечали снижение фагоцитарной способности нейтрофилов. Уровень ЦИК в сыворотке крови и количество катионных белков в нейтрофилах периферической крови соответствовало среднестатистической норме. Однако при определении показателей лизосомально-катионного теста во влагалищных мазках у женщин с нормоценозом или переходным типом микробиоценоза влагалища отмечалось увеличение среднего цитохимического коэффициента до $1,82 \pm 0,07$ у. е. по сравнению с контролем ($1,63 \pm 0,1$ у. е., $p > 0,05$). В целом общее состояние системы иммунитета в группе женщин-ликвидаторов в отдаленном

послеаварийном периоде можно квалифицировать как субкомпенсированное.

Повышение уровня радиационно-специфических aberrаций хромосом на фоне нарушения функциональной активности иммунной системы послужило основанием для отнесения данной категории обследованных в группу повышенного риска и проведения им терапии биологическими стимуляторами. Применение адаптогенов в комплексе с симптоматическими средствами позволяло нормализовать нарушенные показатели иммунной системы в 85 % случаев. При этом наибольший эффект от их действия отмечали в отношении субпопуляций Т-лимфоцитов и РТМЛ. Менее отчетливая реакция имела место со стороны В-звена иммунитета, вероятно, вследствие его большей сохранности по сравнению с Т-системой. Статистически значимых реакций системы неспецифической защиты на иммунокоррекцию не выявлено. Вместе с тем после лечения отмечалось существенное улучшение общего состояния и самочувствия пациенток, улучшение аппетита и снижение степени тяжести проявлений климактерического синдрома.

При анализе иммунограмм жительниц РЗТ установлено, что среди общего числа обследованных, количество женщин, имеющих выраженное снижение содержания Т-лимфоцитов (ниже 50 %), составляло 27,2 %; процент женщин, имеющих низкие значения содержания ТР-РОК (ниже 20 %), был равен 15–20 %; повышенное содержание ТЧ-РОК (более 20 %) наблюдалось у 85 % обследованных. У 36 % жительниц содержание В-лимфоцитов было значительно выше средних значений (более 40 %). При этом у обследованного контингента, страдающего дисбиозом влагалища и дисбиозами кишечника, выявлены выраженные нарушения в состоянии иммунной системы — снижение численности Т-клеток и ТР-РОК и повышение численности незрелых форм Т-лимфоцитов. При анализе частоты встречаемости лиц со сниженным содержанием отдельных субпопуляций в крови среди жительниц г. Новозыбокова в сравнении с контрольной группой выявлено, что практически половина жительниц РЗТ

имеет низкую численность Т-клеток (51 %). Среди жительниц экологически чистых районов Московский обл. доля таких женщин равна 29 %. Особенно был увеличен процент жительниц со сниженной численностью ТР-РОК и, как следствие, сниженным соотношением ТР-РОК/ТЧ-РОК.

Все обследованные получили курс лечения сухим препаратом бифидумбактерин по традиционной схеме. После проведенного лечения в целом в группе наблюдалась тенденция к улучшению клинического состояния у 84 % обследованных и некоторые положительные тенденции в состоянии иммунной системы — увеличение численности Т-клеток, зрелых Т-клеток, ТР-РОК, нормализации величины соотношения ТР-РОК/ТЧ-РОК. Также было исследовано иммуномодулирующее действие препарата ацилакт при лечении жительниц РЗТ с сочетанием дисбиоза кишечника и БВ. После курса лечения в состоянии микрофлоры кишечника произошли значительные изменения: положительную динамику имели 72 % всех пациентов с дисбиозом кишечника, пролеченных ацилактом. Оказалось, что ацилакт значимо не влиял на показатели иммунной системы, если до лечения численность субпопуляций лимфоцитов находилась в пределах нормы. И напротив, его стимулирующее действие было четко выражено, если до лечения иммунная система обследуемых женщин была угнетена.

Результаты эффективности двухэтапного метода лечения БВ с применением эубиотиков у женщин-ликвидаторов показали, что среди использованных препаратов наиболее эффективным оказался ацилакт (табл. 6). В этой группе больных не отмечено ни одного случая рецидива заболевания спустя 1–3 месяца после окончания лечения. После терапии лактобактерином рецидив БВ возник у 4,9 % пациенток; у 8,6 % лечившихся бифидумбактерином и 5,0 %, применявших бифидин. Двухэтапный метод лечения БВ является более предпочтительным у лиц, подвергавшихся влиянию комплекса факторов аварии на ЧАЭС из-за меньшей вероятности развития реинфицирования и осложнений, а также при лечении беременных женщин и в периоде лактации.

Таблица 6

Результаты эффективности лечения эубиотиками БВ у женщин-ликвидаторов

Препарат	Число наблюдений	Выздоровление		Рецидив	
		абс.	М % ± m %	абс.	М % ± m %
Лактобактерин	40	38	95,0 ± 3,4	2	5,0 ± 3,4
Ацилакт	15	15	100	0	0
Бифидумбактерин	17	16	94,1 ± 5,7	2	11,7 ± 7,8
Бифидин	10	9	90,0 ± 9,5	1	10,0 ± 9,5
Всего	82	79	96,3 ± 2,1	5	6,1 ± 2,6

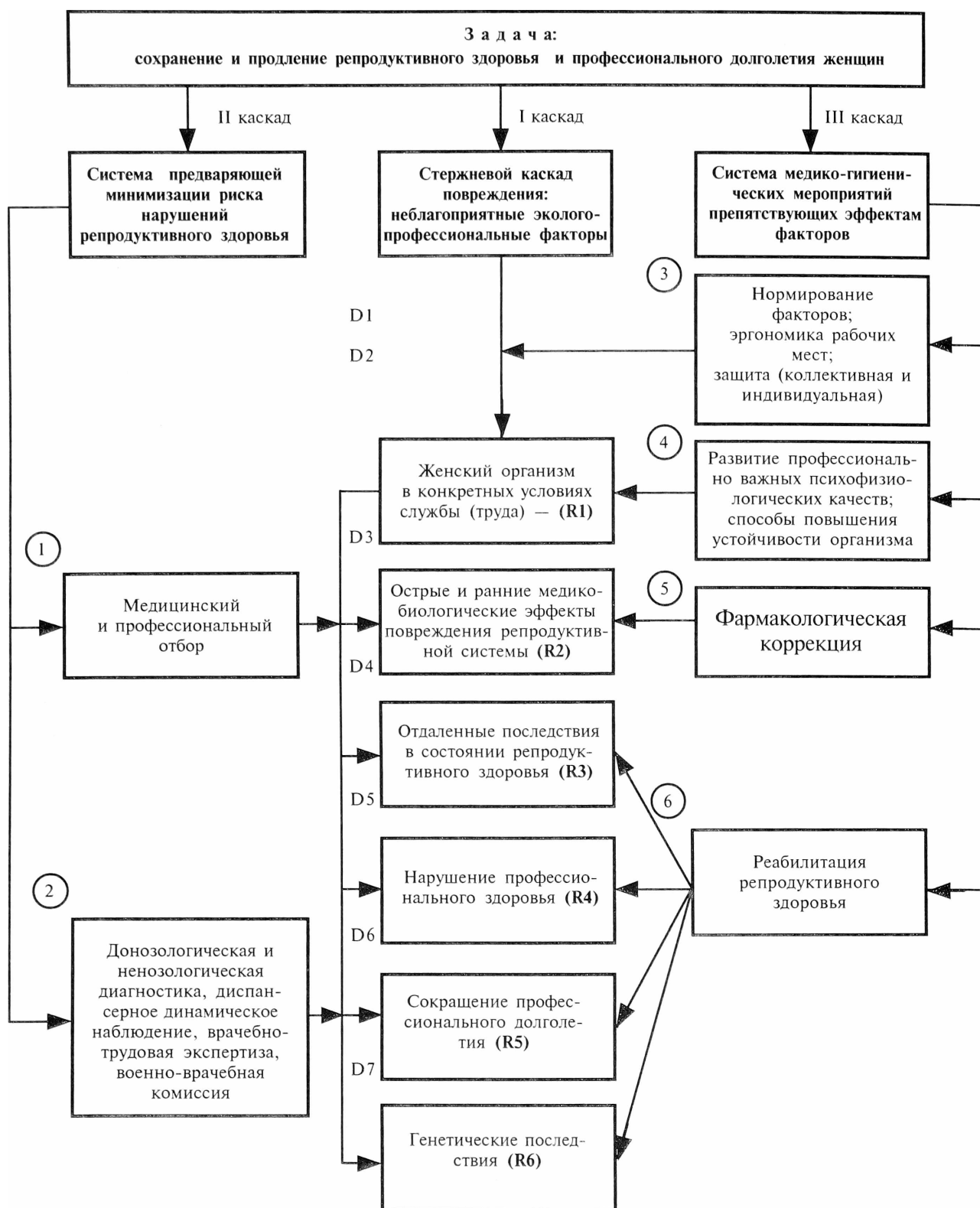


Рис. 5. Схема отдаленных изменений в состоянии репродуктивного здоровья и профессионального долголетия женщин, развивающихся под влиянием эколого-профессиональных факторов

При изучении иммуногематологических показателей у женщин 4-й группы обнаружены значимые нарушения в виде лейкопении ($5,5 \pm 0,6 \times 10^9/\text{л}$), гранулоцитопении ($8,1 \pm 0,7$ в 20 п/зр), нейтропении ($3,05 \pm 0,5 \times 10^9/\text{л}$). Полученные данные позволяют заключить, что длительное сочетанное действие подпороговых концентраций ксенобиотиков с различными механизмами токсичности (ведущим из которых выступал акрилонитрил, обладающий выраженной иммуноотоксичностью) способно вызвать угнетение фагоцитарной активности нейтрофильных гранулоцитов периферической крови.

Курсовое применение адаптогенов способствовало не только улучшению субъективного состояния и клинических показателей у обследованных 4-й группы, но и вызывало стимуляцию защитных сил организма за счет активации системы неспецифической резистентности. На фоне приема препаратов в нейтрофилах обследуемых женщин увеличивалось содержание катионных белков, нормализовались показатели базального варианта НСТ-теста, а уровень активности кислородзависимых систем фагоцитов после стимуляции зимозаном (НСТ-стимулированный) достоверно повышался (табл. 7).

На основании проведенного комплексного клинко-лабораторного обследования различных профильных групп женщин эколого-профессионального риска разработана структурная схема отдаленных изменений в состоянии репродуктивного здоровья и профессионального долголетия женщин, развивающихся при воздействии эколого-профессиональных факторов (рис. 5). Схема включает три каскада. Первый — стержневой каскад повреждения, отражающий пространственно-временную последовательность вредоносных проявлений и включающий следующие звенья рассматриваемых явлений: фактор

(или факторы), острые медико-психобиологические нарушения, отдаленные последствия в состоянии репродуктивного здоровья, нарушения профессионального здоровья, сокращение долголетия, генетические последствия у женщин и их потомства. Второй — каскад априорных мер, минимизирующих риск нарушений репродуктивного здоровья, включающий медицинский и профессиональный отбор, прогнозирование устойчивости женского организма, донозологическую диагностику, диспансерное динамическое наблюдение, врачебно-трудовую и военно-врачебную экспертизу. Третий — каскад профилактики развивающихся нарушений, отражающий многоуровневую систему медико-биологических и психофизиологических «препятствий» действию каскада повреждения и включает нормирование факторов, эргономику рабочих мест, средства индивидуальной и коллективной защиты, развитие профессионально важных психофизиологических качеств, методы повышения устойчивости к действию факторов, а также фармакологическую коррекцию, восстановление и реабилитацию репродуктивного здоровья женщин.

Литература

1. Айламазян Э. К., Беляева Т. В. Теория и практика общей экологической репродуктологии // Журн. акуш. и женских болезней. — 2000. — Вып. 3. — С. 8–10.
2. Артамонова В. Г., Костючек Д. Ф., Патутин В. Н. Труд и здоровье женщин репродуктивного возраста приборостроительной промышленности. Пути профилактики. — СПб., 2001. — 208 с.
3. Возняк В. Я., Коваленко А. П., Троицкий С. И. Чернобыль: события и уроки. Вопросы и ответы. — М.: Политиздат, 1989. — 278 с.
4. Гайнуллина М. К. Производственная обусловленность нарушений репродуктивного здоровья женщин-работниц нефтехимических производств // Журн. акуш. и женских болезней. — 2000. — Вып. 3. — С. 40–42.
5. Гриневич Ю. А., Азферов Л. Н. Определение иммунных комплексов в крови онкологических больных // Лаб. дело. — 1981. — № 8. — С. 493–496.

Таблица 7

Влияние адаптогенов на содержание катионных белков и динамику показателя фагоцитарного резерва нейтрофилов у женщин 4-й группы

Показатель	Цехи	Группы наблюдения		
		Плацебо (n=37)	Элеутерококк (n=25)	Амитетравит (n=18)
Катионные белки, усл. ед.	Вязальные	$1,22 \pm 0,03$	$1,41 \pm 0,03^{**}$	$1,57 \pm 0,02^{**}$
	Отделочный	$1,36 \pm 0,01$	$1,48 \pm 0,03^{*}$	$1,63 \pm 0,02^{**}$
НСТ-базальный, %	Вязальные	$18,5 \pm 1,75$	$13,5 \pm 1,55$	$11,21 \pm 1,76^{*}$
	Отделочный	$13,4 \pm 2,53$	$13,22 \pm 2,25$	$11,68 \pm 1,06$
НСТ-стимулированный, %	Вязальные	$39,7 \pm 2,75$	$54,7 \pm 2,45^{*}$	$58,26 \pm 2,36^{**}$
	Отделочный	$43,6 \pm 1,86$	$49,15 \pm 1,63$	$57,24 \pm 2,13^{**}$

* — $p < 0,01$ относительно группы «плацебо»; ** — $p < 0,001$ относительно группы «плацебо».

6. Кира Е. Ф. Бактериальный вагиноз. — СПб: ООО «Нева-люкс», 2001. — 364 с.
7. Кира Е. Ф., Берлев И. В., Добрынин В. М. Диагностика и лечение генитальных инфекций у беременных (методические рекомендации). М.: ИВМУ, 2000. — 23 с.
8. Коллегия МЗ РФ «Об итогах хода реформы и задачах по развитию здравоохранения и медицинской науки в РФ на 2000-2004 гг. и на период до 2004 г.»//Акуш. и гинек. — 2001. — № 1. — С. 56-58.
9. Кочеровец В. И. Неклостридиальная анаэробная инфекция — ведущая этиологическая форма полимикробных инфекций в хирургии: Дис. ... д-ра мед. наук. — Л., 1990. — 554 с.
10. Краснопольский В. И., Федорова М. В., Ларичева И. П. и др. Особенности медицинской помощи беременным в регионах с повышенным уровнем радиации: Метод. рекомендации. — М.: Б.и., 1991. — 22 с.
11. Кулаков В. И., Вихляева Е. М., Николаева Е. И., Брандруп-Луканова А. Современные тенденции в репродуктивном поведении женщин в странах Восточной Европы//Акуш. и гинек. — 2001. — № 4. — С.11-15.
12. Кулаков В. И., Фролова О. Т. Концепция развития здравоохранения и медицинской науки в Российской Федерации//Акуш. и гинек. — 1998. — № 4. — С. 3-5.
13. Кутергина Э. Г., Шантырь И. И., Астафьев О. М., Н.А. Макарова Н.В. Сравнительная эпидемиологическая характеристика общественного здоровья населения Ленинградской области, проживающего на территориях с различным уровнем загрязнения радионуклидами//Медицинские аспекты радиационной и химической безопасности: Матер. Росс. науч. конф. — СПб., 2001. — С. 172.
14. Лебеза В. И., Полохова Л. А., Тулаков Ю. С., Селезнев А. Б. Некоторые итоги состояния здоровья ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС и перспективы их медицинской реабилитации// Медицинские аспекты радиационной и химической безопасности: Матер. Росс. науч. конф. — СПб., 2001. — С. 213-214.
15. Мазинг Ю. А. Морфофункциональные основы антимикробной активности фагоцитов: Автореф. дисс. ... д-ра биол. наук. — СПб., 1995. — 46 с.
16. Мельников В. М., Ямпольский Л. Т. Введение в экспериментальную психологию личности. — М.: Просвещение, 1985. — 235 с.
17. Муратова Р. М., Жиленко М. И. Особенности воздействия ионизирующей радиации на специфические функции женского организма (обзор литературы)//Материнство и детство. — 1992. — Т. 37. — № 12. — С. 27-30.
18. Никифоров А. М. Клинические проявления воздействия факторов крупномасштабной радиационной катастрофы: Дис. ... д-ра мед. наук. — СПб.: ВМедА, 1994. — 448 с.
19. Никифоров А. М. Отдаленные последствия воздействия комплекса факторов радиационной аварии//Медицинские аспекты радиационной и химической безопасности: Матер. Росс. науч. конф., СПб. — 2001. — С. 7-8.
20. Пигаревский В. Е. Лизосомально-катионный тест// Клиническая морфология нейтрофилов: Сб. науч. трудов. — Л., 1988. — С. 87-101.
21. Репродуктивное здоровье женщины и потомство в регионах с радиоактивным загрязнением (последствия аварии на ЧАЭС)/Под ред. М. В. Федоровой, В. И. Краснопольского, А. М. Лягинской. — М.: Медицина, 1997. — 393 с.
22. Рудой И. С. Психические расстройства у участников ликвидации аварии на Чернобыльской АЭС, облученных «малыми» дозами радиации: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — СПб., 2002. — 63 с.
23. Сивачалова О. В. Репродуктивное здоровье как проблема медицины труда (концепция)//Журн. акуш. и женских болезней. — 2000. — Вып. 3. — С. 63-67.
24. Сокур Т. Н. Определение радиозависимости нарушений состояния здоровья беременных женщин и их потомства, проживающих на загрязненных территориях после аварии на ЧАЭС//Вестник Российской Ассоциации акуш. и гинек. — 2001. — № 1. — С. 49-52.
25. Хавинсон В. Х., Морозов В. Г. Иммунологическая функция тимуса//Успехи современной биологии. — 1984. — Т. 97. — Вып. 1. — С. 36-49.
26. Цвелев Ю. В., Долгов Г. В., Скворцов В. Г. и др. Изучение структуры и причин бесплодия супружеских пар ликвидаторов, разработка новых методов контроля фертильности и коррекции бесплодия: Отчет по теме НИР № 1.3.5. — СПб.: ВМедА, 1993. — 12 л.
27. Шишмарев Ю. Н., Алексеев Г. И., Никифоров А. М. и др. Клинические аспекты последствий аварии на Чернобыльской АЭС//Радиология — 1992. — Т. 32. Вып. 3. — С. 323-332.
28. Alexanin S. S., Dobrynin V. M., Kira E. F., Nikitin V. Y. The disbiotic manifestations in liquidators of chernobyl disaster consequences//2nd International Conference Radiobiological consequences of nuclear accidents. — Moscow, 1994. — Abstracts. Part 1. — P. 13.
29. Mancini G., Vaerman J. P., Carbonara A. O., Heremans J. F. A singleradial-diffusion method for the immunological quantitation of proteins//Proteides of the biological fluids. — Amsterdam, 1964. — P. 370-373.

THE ANALYSIS OF COMPLEX INFLUENCE OF THE ADVERSE ECOLOGICAL/ PROFESSIONAL FACTORS ON REPRODUCTION HEALTH OF THE WOMEN

Bezhenar V. F., Kira E. F., Tseliov Yu. V., Antuchevich A. E., Nikiforov A. M.

В. Н. Анисимов¹,
Э. К. Айламазян², Д. А. Батурин^{1,2},
М. А. Забежинский¹,
И. Н. Алимova¹, И. Г. Попович¹,
Д. Ш. Бениашвили³,
К. Г. Мэнтон⁴, М. Провинциали⁵,
К. Франчески⁵

¹ Отдел канцерогенеза
и онкогеронтологии НИИ онкологии
им. проф. Н. Н. Петрова МЗ РФ,
Санкт-Петербург;

² Кафедра акушерства и гинекологии
Санкт-Петербургского
государственного медицинского
университета им. акад. И. П. Павлова;

³ Институт патологии медицинского
центра им. Э. Вольфсона, Холон,
Израиль;

⁴ Университет Дюка, Дурэм, Северная
Каролина, США;

⁵ Национальный Центр исследований
старения, Анкона, Италия

СВЕТОВОЙ РЕЖИМ, АНОВУЛЯЦИЯ И РИСК ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ: МЕХАНИЗМЫ СВЯЗИ И ПРОФИЛАКТИКА

■ В статье приведены собственные
и литературные данные,
свидетельствующие о стимулирующем
влиянии постоянного (24 часа
в сутки) освещения (ПО) на риск
развития ановуляции,
гиперпластических процессов и рака
в органах женской половой системы
(молочной железе, эндометрии,
яичниках) у лабораторных животных
и женщин. Световая депривация,
напротив, препятствует развитию
рака. Представлены данные
о ключевой роли подавления
освещением в ночные часы продукции
гормона эпифиза мелатонина
в патогенезе развивающейся при этом
патологии и возможностях
профилактики указанных нарушений
с помощью мелатонина и пептидных
препаратов эпифиза.

■ Ключевые слова: постоянное освеще-
ние, ановуляция, рак молочной
железы, рак эндометрия, рак яични-
ков, мелатонин, пептиды, эпифиз

Введение

Смена дня и ночи — наиболее важный регулятор множества физиологических ритмов у живых организмов. Установлено, что воздействие света ночью напрямую связано с серьезными проблемами поведения, а также состояния здоровья, приводящими к развитию рака прежде всего опухолей молочной железы [67]. Экспериментальные данные показали, что воздействие постоянного (24 ч в сутки) освещения (ПО) приводит к снижению выработки гормона эпифиза мелатонина, уменьшению продолжительности жизни [26, 68], а также развитию новообразований [24, 62, 63, 69]. На этом основана так называемая «мелатониновая гипотеза», постулирующая, что постоянное освещение, особенно в ночные часы, вызывая снижение выработки мелатонина эпифизом, приводит к увеличению уровня женских половых гормонов, стимулирует пролиферацию эпителия молочной железы и повышает риск развития рака молочной железы [70].

В настоящей работе рассмотрены существующие доказательства того, что модуляция функции эпифиза с помощью светового режима, а также введения его гормонов и пептидов может существенно модифицировать риск рака женской половой системы.

Влияние постоянного освещения на гомеостаз и репродуктивную систему у животных

Постоянное освещение приводит к нарушению гомеостаза, изменению гормонального баланса и ускорению процессов старения. Ключевым механизмом в старении репродуктивной системы является изменение порога чувствительности гипоталамуса к торможению эстрогенами [38, 39, 64]. Подобный феномен открыт у самок крыс при воздействии ПО [39]. Показано, что у крыс, содержащихся при ПО, повышен синтез АКТГ и адреналина в надпочечниках и снижен уровень дофамина и норадреналина в гипоталамусе [47]. В гипофизах крыс, содержавшихся при круглосуточном освещении, уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) повышен,

а уровень лютеинизирующего гормона (ЛГ) понижен по сравнению с контрольными животными.

Искусственное увеличение на несколько часов продолжительности световой фазы дня обычно приводит к увеличению длительности эстрального цикла и в некоторых случаях к его нарушениям, характерным для стареющего организма. Если свет будет включен круглосуточно, у большинства самок мышей и крыс сравнительно быстро (иногда за 3–4 недели) развивается синдром персистирующего эструса. В яичниках мышей и крыс с персистирующим эструсом находят фолликулярные кисты и гиперплазию тека-ткани, тогда как желтые тела отсутствуют [8, 10, 48]. Развитие фолликулярных кист яичников и персистирующий эструс не прекращаются даже в том случае, когда крыс перемещают в помещение со стандартным режимом освещения [10]. Как известно, в физиологических условиях персистирующий эструс естественно возникает в определенном возрасте (у крыс обычно между 15 и 18 мес) и предшествует анэструсу [25], являясь эквивалентом климактерического синдрома и климакса у женщин.

При воздействии постоянного освещения вместо циклической продукции гонадотропинов, пролактина, эстрогенов и прогестерона, характерных для нормального эстрального цикла в репродуктивном периоде, происходит их ациклическая выработка, приводящая к гиперпластическим процессам в молочной железе и матке [1, 8]. Отмечено снижение уровня рецепторов к эстрогенам в эпителии молочной железы крыс при их содержании в условиях ПО [66]. Кроме того, у крыс с персистирующим эструсом при воздействии ПО наблюдается снижение толерантности к глюкозе и чувствительности к инсулину, что также характерно для старения [17].

Еще одним маркером старения является уровень свободно-радикальных процессов [16]. Установлено, что содержание животных при круглосуточном освещении приводит к снижению общей антиоксидантной активности в разных тканях и снижению уровня супероксиддисмутазы, что может способствовать появлению свободных радикалов и старению [14, 29].

Нами было изучено влияние ПО (2500 лк) на состояние эстральной функции у самок мышей низкоракерной линии CBA и трансгенных мышей линии FVB/N, несущих ген рака молочной железы HER-2/neu. Мышей помещали в условия ПО, начиная с 3-месячного возраста. Каждые три месяца в течение двух недель у них исследовали цитологически вагинальные мазки и оценивали среднюю продолжительность эстрального цикла, количество коротких (менее 5 суток) и длинных (7 и более суток) эстральных циклов, а также

относительное количество мышей с регулярными и нерегулярными циклами. Результаты исследования представлены в табл. 1, из которой видно, что в группе контрольных мышей CBA, содержащихся при стандартном режиме освещения, наблюдались характерные возрастные изменения — увеличение с возрастом средней продолжительности эстрального цикла ($p < 0,001$), за счет роста доли эстральных циклов длительностью 5–7 суток ($p < 0,05$), и уменьшение относительной частоты регулярных циклов ($p < 0,001$).

У мышей CBA, содержащихся при круглосуточном искусственном освещении 2500 лк, отмечены нарушения характера этих возрастных изменений. Средняя продолжительность эстрального цикла достоверно увеличивалась в возрасте 6 месяцев ($p < 0,01$), за счет увеличения относительного количества длинных циклов ($p < 0,001$). В то же время, по сравнению с контролем, частота регулярных циклов у животных этой группы снижалась ($p < 0,001$).

У трансгенных мышей HER-2/neu, находившихся при стандартном режиме освещения (интактный контроль), средняя продолжительность эстрального цикла с возрастом незначительно увеличивалась. При этом отмечалось возрастание частоты длинных циклов (более 7 суток) ($p < 0,001$) и уменьшение количества циклов длительностью 5–7 суток ($p < 0,002$). Наблюдалось и возрастное снижение частоты регулярных циклов ($p < 0,001$).

У мышей HER-2/neu, содержащихся при постоянном освещении, происходило значительное ускорение процесса старения, выражавшееся в увеличении, по сравнению с контролем, средней продолжительности эстрального цикла с возрастом ($p < 0,01$), за счет снижения количества циклов длительностью 5–7 суток ($p < 0,001$) и возрастания количества длинных циклов ($p < 0,001$). Также наблюдалось возрастное снижение частоты регулярных эстральных циклов ($p < 0,001$), более выраженное, чем у интактных мышей.

Таким образом, общей для мышей обеих сравниваемых линий (CBA и HER-2/neu) была вызываемая постоянным освещением интенсификация возрастных нарушений эстральной функции, выражавшаяся в значительном снижении относительной частоты регулярных циклов.

Световой режим и риск развития рака у женщин

В ряде эпидемиологических исследований установлено, что воздействие света ночью, приводящее к подавлению ночного пика гормона эпифиза мелатонина, приводит к ановуляции и увеличивает риск возникновения злокачественных

Таблица 1

Влияние постоянного освещения на состояние эстральной функции у мышей HER-2/неи и СВА разного возраста

Возраст (мес.)	Коли- чество животных	Средняя продолжи- тельность цикла (сутки)	Количество эстральных циклов разной длительности (%)			Количество мышей с регулярными эстральными циклами (%)
			< 5 суток	5-7 суток	> 7 суток	
Мыши СВА, интактный контроль						
3	29	6,0 ± 0,3	29 ± 6,9	47 ± 7,6	24 ± 6,5	88,4 ± 4,9
6	22	6,9 ± 0,4	27 ± 8,7	37 ± 9,5	36 ± 9,4	85,0 ± 7,0
9	18	7,2 ± 0,4 ^б	14 ± 7,6	72 ± 9,8 ^а	14 ± 7,6	67,0 ± 10,3 ^а
12	18	7,9 ± 0,6 ^в	11 ± 6,8	67 ± 10,3	22 ± 9,0	43,0 ± 10,8 ^в
Мыши СВА, постоянное освещение						
3	30	6,7 ± 0,5	24 ± 7,0	40 ± 8,1	36 ± 7,9	67,6 ± 7,7
6	30	9,2 ± 0,8 ^с	0	17 ± 6,9	83 ± 6,9 ^г	20 ± 7,3 ^г
9	27	5,6 ± 0,3	0	100	0	7,2 ± 18,3 ^с
12	26	6,7 ± 0,4 ^г	0	50 ± 9,4	50 ± 9,4	4 ± 3,7 ^д
Мыши HER-2/неи, интактный контроль						
3	30	5,5 ± 0,3	32 ± 6,6	54 ± 7,0	14 ± 4,9	83,3 ± 5,3
6	30	6,3 ± 0,5	22 ± 7,3	48 ± 8,8	30 ± 8,1	90,5 ± 5,2 ^ж
9	19	6,3 ± 0,4	8 ± 13,6	30 ± 2,3 ^ж	62 ± 4,3 ^з	50 ± 2,5 ^з и
Мыши HER-2/неи, постоянное освещение						
3	30	6,5 ± 0,5	14 ± 6,0	68 ± 8,1	18 ± 6,7	85 ± 6,2
6	30	6,3 ± 0,4	8 ± 4,9	69 ± 8,3	23 ± 7,6	42 ± 8,9 ^з
9	21	8,2 ± 0,4 ^и	0	20 ± 8,7 ^и	80 ± 8,7 ^и и	24 ± 9,3 ^и
12	8	8,0 ± 9,6	0	0	100 ^и	12,5 ± 11,7 ^и

а -- различие с возрастом 3 месяца в группе СВА интактный контроль (ИК) достоверно, $p < 0,05$;б -- различие с возрастом 3 месяца в группе СВА (ИК) достоверно, $p < 0,002$;в -- различие с возрастом 3 месяца в группе СВА (ИК) достоверно, $p < 0,001$;г -- различие с возрастом 6 месяцев в группе СВА ПО достоверно, $p < 0,01$;д -- различие с возрастом 3 месяца в группе СВА ПО достоверно, $p < 0,001$;е -- различие с возрастом 3 месяца в группе СВА ПО достоверно, $p < 0,01$;ж -- различие с возрастом 3 месяца в группе HER-2/неи (ИК) достоверно, $p < 0,002$;з -- различие с возрастом 3 месяца в группе HER-2/неи (ИК) достоверно, $p < 0,001$;и -- различие с возрастом 6 месяцев в группе HER-2/неи (ИК) достоверно, $p < 0,001$;к -- различие с возрастом 3 месяца в группе HER-2/неи ПО достоверно, $p < 0,01$;л -- различие с возрастом 3 месяца в группе HER-2/неи ПО достоверно, $p < 0,001$;м -- различие с возрастом 6 месяцев в группе HER-2/неи ПО достоверно, $p < 0,001$

новообразований. В частности, изучалось возможное увеличение риска рака молочной железы среди женщин, которые часто работали по ночам [36, 46, 67]. Обследовали 3 категории работающих женщин: 1 — медицинские сестры; 2 — общий контингент работающих в ночную смену; 3 — стюардессы. Учитывался также риск рака молочной железы среди женщин с бессонницей, проводящих ночью время при искусственном освещении. Так, при изучении состояния здоровья среди более чем 78 тыс. американских медсестер было выявлено около 2,5 тысяч случаев рака молочной железы и изучен профессиональный анамнез у этих пациенток. Оказалось, что относительный риск заболевания раком молочной железы (в скобках — здесь и далее представлен 95 %-ный доверительный интервал) у женщин, работавших в ночные смены (не менее 3 ночей в месяц), повышается с увеличением стажа работы (табл. 2) [67]. Хотя для отдельных групп увеличение риска сравнительно не велико, наблюдаемый тренд (положительная корреляция между

стажем и риском рака) является статистически достоверным.

Весьма интересные результаты были получены в другом проведенном в США эпидемиологическом рандомизированном исследовании (табл. 3) [36]. У 813 больных раком молочной железы женщин изучали особенности образа жизни за последние 10 лет по сравнению со здоровыми женщинами. При этом учитывали экспозицию к свету в ночное время, основываясь на следующих показателях: ночная бессонница, уровень освещения

Таблица 2

Относительный риск рака молочной железы у медсестер при посменной работе с ночными сменами (Schernhammer E. et al., 2001)

Стаж работы	Относительный риск РМЖ
1 – 14 лет	1,08 (0,99–1,18)
15 – 29 лет	1,08 (0,90–1,30)
30 и более лет	1,36 (1,04–1,78)

Таблица 3

Увеличение риска рака молочной железы у женщин в зависимости от экспозиции к свету в ночное время (Davis S. et al., 2001).

Особенности образа жизни пациентов	Риск рака молочной железы
Бессонница по ночам:	
1 раз в неделю	1,14 (1,01–1,28)
3 раза в неделю	1,4 (1,0–2,0)
более 4 раз в неделю	2,3 (1,2–4,2)
Яркое освещение в спальне	1,4 (0,8–2,6)
Работа в ночную смену	1,6 (1,0–2,5)

в спальне ночью и работа в ночные смены (не менее 3 ночей в месяц). Оказалось, что риск рака возрастает с учащением ночной бессонницы, увеличением уровня ночного освещения и при работе в ночную смену. В последнем случае риск также возрастал с увеличением стажа работы.

Исследования, проведенные в Финляндии и Исландии, показали, что у стюардесс в 2–4 раза возрастает как суммарная частота рака, так и частота рака молочных желез [57, 59, 60]. Причиной отмеченного увеличения риска рака у стюардесс, по мнению исследователей, наряду с освещением в ночное время и нарушением суточных ритмов, могла быть также космическая радиация.

Важная роль светового режима в развитии опухолей подтверждается также результатами изучения противоположного воздействия — световой депривации у женщин с нарушениями зрения, прежде всего слепых [36, 43, 58]. Установлено снижение риска рака, коррелирующее со степенью потери зрения — наибольшее снижение риска наблюдается у полностью слепых (таблица 4).

Известно, что в высоких широтах в весенне-летние месяцы года световой день значительно

Таблица 4

Световая депривация и риск рака молочной железы у женщин

Характер нарушения зрения	Риск рака молочной железы	Автор
Полностью слепые	0,82 (0,47–1,34)	Feychting M. et al., 1998
Частичная потеря зрения	1,06 (0,92–1,21)	Feychting M. et al., 1998
Полностью слепые	0,47 (0,01–2,63)	Verkasalo P. et al., 1999
Значительная потеря зрения	0,66 (0,24–1,44)	Verkasalo P. et al., 1999
Умеренная потеря зрения	1,05 (0,84–1,30)	Verkasalo P. et al., 1999
Полностью слепые	0,57 (0,35–0,92)	Hahn R., 1991

увеличен («белые ночи»), тогда как в осенне-зимний период, характеризующийся значительной длительностью темного времени суток («полярная ночь»), население подвержено избыточному искусственному освещению. Все это создает ситуацию, которая отмечена выше у работающих по ночам или страдающих бессонницей. У медицинских сестер, часто работающих по ночам и имеющих стаж более 6 лет, выявлено также увеличение риска инфарктов миокарда и инсультов [49]. Этому наблюдению соответствуют данные об усилении развития атеросклероза у кроликов, содержащихся при ПО [11]. Отмечено увеличение стресса, связанного с работой и психических заболеваний у лиц, постоянно работающих по ночам [41].

Установлено, что воздействие включенного ночью света приводит у молодых здоровых женщин к снижению уровня мелатонина в ночные часы и замедлению его ночного подъема [42], что согласно «мелатониновой гипотезе», может увеличивать риск РМЖ у женщин [35, 69].

Нами проанализировано распределение частоты рака молочной железы у женщин в зависимости от географической широты. Материалом для анализа послужили данные, опубликованные в монографии Международного агентства по изучению рака «Рак на 5 континентах — VI» [34], причем были использованы показатели для стран Северного полушария, а также данные по различным регионам России за 2000 г. [7].

Как можно видеть на рис. 1, частота рака молочной железы выше в странах, расположенных

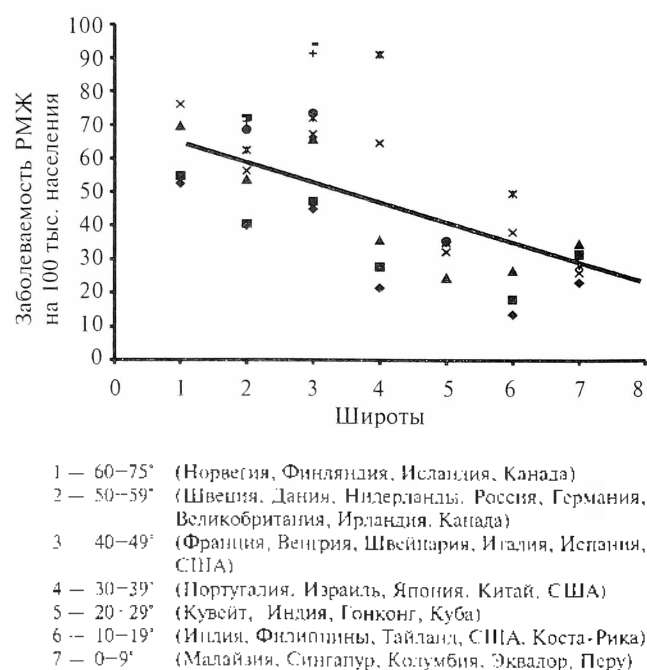


Рис. 1. Изменение частоты рака молочной железы (РМЖ) (стандартизованный показатель) у женщин в зависимости от географической широты

севернее 50° северной широты по сравнению с расположенными южнее. Средний показатель для 13 стран, расположенных преимущественно севернее 50° северной широты, составил 60,8 на 100 000 населения, тогда как для 22 стран, расположенных южнее 40° северной широты — 34,8 на 100 000 населения ($p < 0,05$). Аналогичная зависимость прослеживается для России: в северных регионах заболеваемость раком молочной железы несколько выше, чем в южных регионах страны (рис. 2).

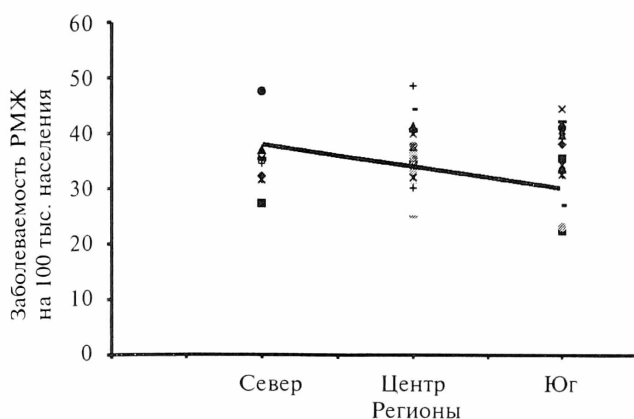


Рис. 2. Изменение частоты рака молочной железы (РМЖ) (стандартизованный показатель) у женщин в зависимости от региона России

Влияние постоянного освещения на спонтанный канцерогенез у лабораторных животных

Показано [12], что у крыс, содержащихся в условиях постоянного освещения, наряду с развитием гиперпластических процессов в молочной железе и мастопатии, наблюдалось развитие фиброаденом и аденокарцином молочной железы, а также кистозно-аденоматозной гиперплазии и фиброзных полипов эндометрия.

Содержание самок мышей линии СЗН-А в условиях круглосуточного освещения существенно ускорило развитие спонтанных опухолей молочной железы. Однако такое же воздействие не сопровождалось усилением канцерогенеза у мышей сублинии СЗН-HeJ [48]. Более того, у них отме-

чалось увеличение латентного периода развития опухолей и замедление их роста по сравнению с мышами, содержавшимися при нормальном режиме освещения. Автор отмечает, что у мышей линии СЗН-HeJ имеет место генетически обусловленная дегенерация сетчатки и они весьма нечувствительны к воздействию света.

В наших опытах воздействие постоянного освещения (300 лк) не вызывало существенных изменений в частоте развития спонтанных аденокарцином молочной железы и их размеров у самок трансгенных мышей, несущих онкоген HER-2/neu. Однако множественность новообразований в группе мышей, содержавшихся при ПО, значительно увеличивалась по сравнению с контрольной группой [27] (таблица 5).

В другой серии экспериментов мы исследовали влияние постоянного освещения большей интенсивности (2500 лк) на развитие аденокарцином молочной железы у трансгенных мышей HER-2/neu. В этом опыте мышей содержали в условиях ПО, начиная с 3-мес возраста. На рис. 3 можно видеть, ПО оказывает пропорциональное интенсивности освещения стимулирующее влияние на динамику нарастания кумулятивного количества опухолей молочной железы у мышей.

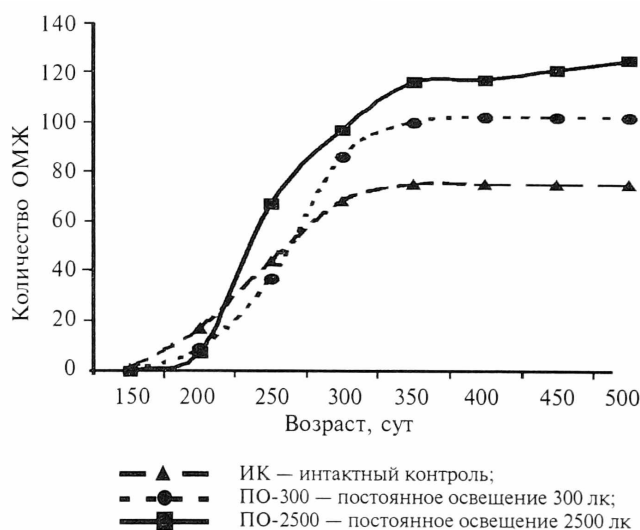


Рис. 3. Динамика нарастания числа опухолей молочной железы (ОМЖ) у самок-мышей HER-2/neu

Таблица 5

Влияние постоянного освещения (ПО) на развитие опухолей молочной железы (ОМЖ) у трансгенных мышей-самок HER-2/neu

Световой режим	Число мышей	Число мышей с ОМЖ (%)	Общее число ОМЖ	Среднее число ОМЖ на 1 мышь	Максимальный размер ОМЖ (см)	Число мышей с метастазами ОМЖ в легких
12 : 12	30	23 (77 %)	75	3,3 ± 0,4	1,9 ± 0,15	10 (33 %)
ПО	25	20 (80 %)	99	5,0 ± 0,5*	1,8 ± 0,15	9 (36 %)

* Различие с показателем у контрольных мышей достоверно, $p < 0,05$.

Интересные данные получены в опытах на крысах линии BDH/Han, для которых характерна высокая (выше 90 %) частота спонтанного развития аденокарцином эндометрия. Воздействие света ночью, начатое в возрасте 30 дней, приводило к значительному уменьшению продолжительности жизни животных благодаря ускорению развития опухолей матки [37]. Однако такое же воздействие, начатое в возрасте 50 дней, не было эффективным.

Влияние светового режима на канцерогенез, индуцируемый химическими веществами

Наибольшее число исследований проводилось на модели опухолей молочной железы у крыс, вызванных химическим канцерогеном 7, 12-диметилбенз[а]антраценом (ДМБА). Впервые влияние постоянного освещения на канцерогенез на этой модели изучалось И. К. Хаецим (1965). Самок крыс содержали при стандартном режиме освещения или при постоянном освещении в течение 7 недель до внутривенного введения ДМБА или после его введения. В первом случае постоянное освещение стимулировало развитие у крыс опухолей яичников, во втором — канцерогенез молочной железы: количество карцином молочной железы на крысу и скорость их роста возрастали, тогда как латентный период уменьшался по сравнению с группой контрольных животных.

Позже стимулирующее влияние постоянного освещения на развитие аденокарцином молочной железы у крыс было подтверждено как на моделях канцерогенеза, вызванного ДМБА, так и в опытах с другим канцерогеном — N-нитрозометилмочевинной (НММ) [30, 33, 45, 53].

Содержание животных в условиях постоянной темноты оказывало противоположный эффект. А. К. Кураласов (1979, 1990) изучал влияние эффекта световой депривации на рост и развитие перевиваемых и индуцированных ДМБА опухолей молочных желез. Животные содержались в темном помещении (0–0,5 лк/см²) или при стандартном

световом режиме (12 ч свет/12 ч темнота). Прививаемость и скорость роста перевиваемой карциномы молочной железы РМК-1 существенно угнетались у крыс, постоянно находившихся в темноте. Световая депривация тормозила канцерогенез молочных желез, индуцируемый ДМБА у крыс [9].

Эпифизэктомия устраняла угнетающее действие световой депривации на рост химически индуцированных опухолей молочной железы [32, 65]. Ингибирующий эффект был намного выраженнее в том случае, когда крысы подвергались такому хирургическому воздействию на стадии инициации канцерогенеза.

В наших опытах самки крыс с одномесечного возраста содержались в условиях постоянного освещения или стандартного светового режима [3, 23]. Начиная с возраста 45 суток, крысам обеих групп 3 раза с недельным интервалом вводили внутривенно канцероген N-нитрозометилмочевину, вызывающий рак молочной железы, в разовой дозе 50 мг/кг. Эксперимент был закончен через 15 месяцев. Как видно из представленных в таблице 6 данных, меньше всего опухолей при наибольшем латентном периоде наблюдалось при содержании животных в постоянной темноте. В то же время постоянное освещение стимулировало канцерогенез молочной железы, что выражалось как в увеличении частоты развития опухолей, так и существенном укорочении латентного периода их развития.

Опыты с грызунами убедительно свидетельствуют о стимулирующем влиянии постоянного освещения и ингибирующем действии световой депривации на канцерогенез молочной железы. Эпидемиологические данные подтверждают такой вывод.

Нами изучалось также влияние различных режимов освещения на трансплацентарный канцерогенез у крыс, вызванный N-нитрозоэтилмочевинной (НЭМ) [28]. Самки были рандомизированно разделены на три группы (по 24 крысы) и содержались при стандартном световом режиме (свет/темнота), в условиях постоянного освещения или

Таблица 6

Влияние различных световых режимов на развитие опухолей молочной железы у крыс-самок, индуцированных N-нитрозометилмочевинной

Режим освещения	Количество крыс	Аденокарциномы молочной железы		Фиброаденомы молочной железы	
		Число крыс	Средний латентный период (сут)	Число крыс	Средний латентный период (сут)
Свет/темнота	22	7 (31%)	166 ± 4,3	6 (27%)	255 ± 16,5
Постоянное освещение	35	20 (57%)*	75 ± 2,3*	17 (49%)*	205 ± 10,6*
Постоянная темнота	38	1 (3%)*	390	5 (13%)	363 ± 7,3*

* Различия с контролем достоверно, $p < 0,05$.

постоянной темноты. НЭМ в дозе 80 мг/кг вводили крысам на 18–19-й день беременности. Родившиеся потомки содержались с матерями в условиях указанных световых режимов в течение месяца, после чего их отсаживали и содержали в условиях обычной смены света и темноты. Как видно из представленных на рис. 4 данных, частота как всех опухолей, так и опухолей нервной системы и почек была наибольшей в группе, содержащейся при постоянном освещении, а наименьшей — при постоянной темноте. Соответственно, при постоянном освещении укорачивался, а при постоянной темноте удлинялся средний латентный период.

жет способствовать не только возникновению, но и дальнейшему развитию новообразований молочной железы. О влиянии режима освещения на функцию эпифиза косвенно свидетельствуют и опыты, показавшие, что линсальэктомия устраняет ингибирующий эффект ослепления на развитие рака молочной железы [42]. На основании полученных данных возникло предположение о том, что введение гормона эпифиза мелатонина может ослаблять вредное действие постоянного освещения на организм и препятствовать развитию опухолей и предопухолевых изменений.

Уже в работе Н. И. Лазарева и соавт. (1976) было показано, что введение мелатонина (50 или

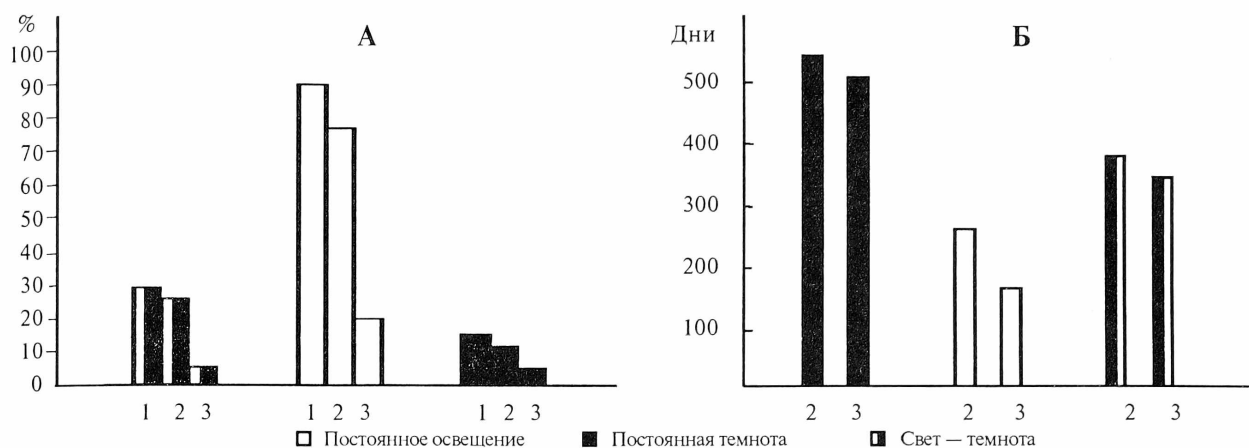


Рис. 4. Влияние режима освещения на частоту (А) и средний латентный период (Б) опухолей у крыс, вызванных трансплацентарным введением N-нитроэтилмочевины

1 — опухоли всех локализаций; 2 — опухоли нервной системы; 3 — опухоли почек

Таким образом, на различных моделях канцерогенеза установлено, что постоянное освещение стимулирует, а постоянная темнота тормозит развитие новообразований.

Влияние мелатонина и пептидных препаратов эпифиза на развитие опухолей у животных

Как отмечалось выше, у лабораторных грызунов при содержании в условиях постоянного освещения подавляется функция эпифиза, что выражается в снижении секреции гормона эпифиза мелатонина [17, 25]. Установлено, что ночное освещение вызывает у молодых женщин снижение уровня секреции мелатонина и увеличение риска рака молочной железы [40]. Обнаружено [57], что у больных раком молочной железы ночной уровень мелатонина уменьшен, причем наиболее выраженное его снижение отмечено у пациентов с распространенными, но локализованными первичными опухолями. Это позволяет предположить, что нарушение выработки мелатонина эпифизом мо-

100 мг/крысу ежедневно) приводит к нормализации эстральной функции, предотвращает развитие фолликулярных кист яичников, гиперпластических процессов и мастопатии молочной железы у крыс, содержащихся при постоянном освещении. Профилактический эффект мелатонина был пропорционален его дозе [10].

В дальнейшем в опытах на различных моделях канцерогенеза было обнаружено, что применение мелатонина оказывает угнетающее влияние на развитие опухолей у животных.

Из табл. 7 видно, что наибольшее количество работ касается торможения канцерогенеза молочных желез под влиянием мелатонина. Этот эффект был обнаружен как у мышей, так и у крыс. Как известно, развитие спонтанных опухолей данного органа у мышей чаще всего обусловлено действием вируса ММТВ (вирус опухоли молочной железы мышей). Введение мелатонина тормозило развитие этих новообразований [71]. Опухоли молочной железы с высокой частотой также развиваются у трансгенных мышей, в клетки которых инкорпорирован ген рака молочной железы

Таблица 7

Влияние мелатонина на развитие опухолей у лабораторных животных

Вид животных	Канцерогенез	Ткань-мишень	Наблюдаемый эффект	Авторы, год
Мышь	Вирусный спонтанный	Молочная железа	Торможение	Subramanian et al., 1991
	Вызванный онкогенами у трансгенных мышей	Молочная железа	Торможение	Mediavilla et al., 1997 Rao et al., 2000 Baturin et al., 2001
	Индуктированный ДМБА	Шейка матки	Торможение	Anisimov et al., 1987
Крыса	Индуктированный ДМБА	Молочная железа	Торможение	Tamarkin et al., 1981
	Индуктированный НММ	Молочная железа	Торможение	Blask et al., 1988
	Индуктированный 1,2-диметил-гидразином	Толстая кишка	Торможение	Anisimov et al., 2000
	Спонтанный	Эндометрий	Торможение	Deerberg et al., 1997

HER-2/neu с промотором MMTV. У таких животных мелатонин вызывал сходный эффект — торможение канцерогенеза [27, 54, 61]. В экспериментах на крысах мелатонин тормозил развитие опухолей молочной железы, индуцированных ДМБА и НММ. Следует отметить, что этот гормон эпифиза препятствовал также развитию новообразований шейки матки у мышей, вызванных ДМБА [17], и спонтанных карцином эндометрия у крыс B6H/Han. У последних введение мелатонина с одномесячного возраста подавляло развитие аденокарцином эндометрия, но было менее эффективным при начале опыта в возрасте 50 дней и абсолютно не эффективным при начале в 6 месяцев [37]. Торможение развития опухолей молочной железы и матки мелатонином представляется особо интересным, поскольку постоянное освещение способствует опухолевому процессу в органах. Мелатонин, однако, может препятствовать развитию новообразований и других органов, что показано в экспериментах с канцерогенезом толстой кишки, вызванным 1, 2-диметилгидразином у крыс [22].

Возможное тормозящее действие мелатонина на эффект постоянного освещения изучалось нами в описанных выше экспериментах на трансгенных мышцах-самках HER-2/neu (см. табл. 5). Дополнительная группа мышей в этих экспериментах, наряду с воздействием постоянного освещения, получала с питьевой водой 5 дней в неделю в ночное время мелатонин в концентрации 20 мг/л. При введении мелатонина множественность опухолей молочной железы снижалась с 5,0 до 4,1 опухолей на мышку, максимальный размер опухолей — с 1,8 до 1,5 см, частота мышей с метастазами опухолей в легких — с 36 % до 22 %. Выявленные различия носили характер тенденции, однако их однозначный характер свидетельствовал в пользу предположения о том, что мелатонин пре-

пятствует стимулирующему канцерогенезу молочной железы влиянию постоянного освещения.

Наряду с гормоном эпифиза мелатонином перспективным направлением профилактики вредного действия постоянного освещения на организм может оказаться применение пептидных препаратов эпифиза. Природный экстракт эпифиза эпидермиса и синтезированный на его основе пептид эпидермис (Ala-Glu-Asp-Gly), стимулирующие функцию эпифиза, тормозят у животных развитие опухолей, в том числе рака молочной железы. В таблице 8 представлены данные, свидетельствующие том, что пептидные препараты эпифиза также эффективно тормозят спонтанный и индуцируемый различными агентами канцерогенез.

Характерно, что спектр моделей канцерогенеза, на которых показан тормозящий эффект пептидов эпифиза, шире, чем при исследованиях действия мелатонина. В частности, представляют интерес данные по торможению пептидами трансплацентарного канцерогенеза у крыс, вызванного НЭМ. Как было отмечено выше, этот вид канцерогенеза также стимулируется под влиянием постоянного освещения. В целом, полученные данные свидетельствуют о перспективности использования пептидов эпифиза для профилактики развития опухолей, индуцируемых постоянным освещением.

Механизмы антиканцерогенного действия мелатонина и пептидов эпифиза

Возможные механизмы ингибирующего воздействия мелатонина на канцерогенез молочной железы интенсивно обсуждаются в последнее время [30, 57, 56]. В табл. 9 приведены наиболее важные из известных к настоящему времени механизмов ингибирующего действия мелатонина на канцерогенез молочной железы [4].

Таблица 8

Влияние пептидов эпифиза на канцерогенез

Вид животных	Препарат	Канцерогенез	Ткань-мишень	Наблюдаемый эффект	Авторы, год
Мышь	Эпиталамин	Вирусный спонтанный	Молочная железа	Торможение	Anisimov V.N. et al., 1982
	Эпиталон	Вирусный спонтанный	Молочная железа	Торможение	Анисимов В.Н. и др., 2002
	Эпиталамин	Индуктированный рентгеновским облучением	Кровотворная ткань	Торможение	Anisimov V.N. et al., 1987
	Эпиталон	Вызванный онкогеном HER-2/neu у трансгенных мышей	Молочная железа	Торможение	Anisimov V.N. et al., 2002a
Крыса	Эпиталамин	Индуктированный ДМБА	Молочная железа	Торможение	Dilman V.M. et al., 1979
	Эпиталамин	Индуктированный НММ	Молочная железа	Торможение	Анисимов В.Н., 1980
	Эпиталамин	Индуктированный НММ*	Нервная система	Торможение	Alexandrov et al., 1980
	Эпиталамин	Индуктированный НЭМ*	Нервная система, почки	Торможение	Беспалов В.Г. и др., 1984
	Эпиталон	Индуктированный 1,2-диметилгидразином	Толстая кишка	Торможение	Anisimov V.N. et al., 2002b
	Эпиталамин	Индуктированный рентгеновским облучением	Различные органы (суммарная частота опухолей)	Торможение	Anisimov V.N. et al., 1982

* — Трансплацентарный канцерогенез.

Таблица 9

Возможные механизмы ингибирующего воздействия мелатонина на канцерогенез молочной железы (Анисимов В. Н. и соавт., 2002)

Параметры	Эффект
Уровень гонадотропинов (ФСГ и ЛГ)	↓
Уровень пролактина	↓
Гормон роста, ТФР-I	↓
Уровень инсулина	↓
Уровень эстрогенов	↓
Экспрессия эстрогеновых рецепторов	↓
Мутагенное влияние (ДМБА, радиация)	↓
Кластогенное действие (НММ)	↓
Предшественники ДНК	↓
Пролиферативная активность	↓
Апоптоз	↑
Образование активных форм кислорода (АФК)	↓
Система антиоксидантной защиты	↑
Усвоение линолевой кислоты	↓
Иммунный надзор	↑
Генная экспрессия иммуномодулирующих цитокинов	↑
Экспрессия HER-2/neu	↓
Экспрессия ras	↓

Из табл. 9 видно, что мелатонин оказывает эффект как на системном, так и на тканевом, клеточном и субклеточном уровнях. При этом действие мелатонина препятствует процессам, ведущим к старению и раку. В частности, на сис-

темном уровне мелатонин снижает продукцию гормонов, способствующих этим процессам и стимулирует систему иммунного надзора. Одновременно подавляется продукция свободных радикалов кислорода и стимулируется система антиоксидантной защиты. Мелатонин тормозит пролиферативную активность клеток и повышает уровень апоптоза, препятствуя возникновению и развитию опухолевого процесса. На генетическом уровне он ингибирует эффект мутагенов и кластогенов, а также подавляет экспрессию онкогенов. Так, в описанных ранее опытах на трансгенных мышях HER-2/neu нами показано, что мелатонин снижал уровень экспрессии онкогена HER-2/neu в опухолях молочной железы (рис. 5).

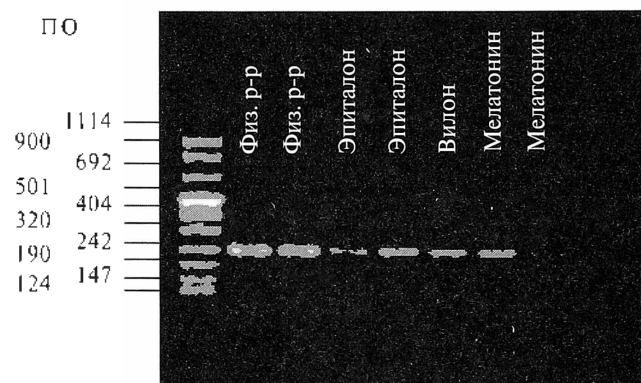


Рис. 5. Влияние мелатонина, эпیتالона и йтонона на экспрессию онкогена HER-2/neu в опухолях молочной железы у трансгенных мышей (Baturin et al., 2001; Anisimov et al., 2002)

Как видно на рис. 5, содержание мРНК гена *HER-2/neu* в опухолях у мышей, получавших мелатонин, снижалось в 2,5 раза по сравнению с уровнем у контрольных мышей, получавших физиологический раствор.

Сведения о биологической активности пептидного препарата эпифиза эпиталамина представлены в ряде публикаций [23, 50, 52, 55]. Показано, что эпиталамин стимулирует синтез эпифизом серотонина, N-ацетилсеротонина, мелатонина, а также ночную секрецию мелатонина у взрослых и старых крыс. У самок старых крыс данный препарат снижает уровень ЛГ и пролактина, уменьшает порог чувствительности гипоталамо-гипофизарной системы к ингибирующему действию эстрогенов. Эпиталамин увеличивает уровень 3-йодтиронина и уменьшает уровень тироксина в сыворотке взрослых крыс. Также он снижает уровень кортикостерона в сыворотке мышей и повышает чувствительность гипоталамо-гипофизарной системы к гомеостатическому торможению адренкортикотропной функции глюкокортикоидами у старых крыс. У кроликов под действием эпиталамина снижается уровень инсулина и триглицеридов в сыворотке крови, тогда как толерантность к глюкозе повышается. В отношении иммунной функции установлено, что у взрослых и старых мышей под действием пептидного препарата эпифиза стимулируется Т- и В-клеточный иммунитет, в сыворотке растет титр тимусного фактора (ТСФ), титр тимозиновых компонентов, а также колоний-стимулирующая активность спленоцитов у пинеалэктомированных крыс [23, 50]. Эпиталамин — сильный антиоксидант, снижающий перекисное окисление липидов и стимулирующий активность Cu, Zn-супероксиддисмутазы у крыс и человека [18].

Установлено, что эпиталон, так же как и эпиталамин, обладает сходными механизмами ингибирующего действия на канцерогенез молочной железы. Недавно было показано, что эпиталон увеличивает уровень сывороточного мелатонина и нормализует циркадный ритм кортизола у старых обезьян [50]. Введение эпиталона восстанавливает функциональную активность нейросекреторных клеток желудка и щитовидной железы у пинеалэктомированных крыс, а также структуру эпифиза у γ -облученных крыс [51, 52]. Антиоксидантный эффект эпиталона также наблюдался на мышцах СВА [18]. У мышей *HER-2/neu* эпиталон снижал уровень экспрессии этого онкогена в 3,7 раза, то есть сильнее, чем мелатонин (см. рис. 5).

Заключение

Данные литературы свидетельствуют о важной роли эпифиза в развитии ановуляции и рака молочной железы и других локализаций. Пинсалэктомия или постоянное освещение, угнетая функцию эпифиза, стимулируют развитие рака молочной железы, в то время как световая депривация угнетает канцерогенез. Эпидемиологические исследования, свидетельствующие о повышенном риске рака молочной железы у работников ночных смен, авиационных служащих (стюардесс, диспетчеров), операторов радио и телеграфа, и о сниженном риске у первично слепых женщин, совпадают с результатами экспериментов на грызунах. Введение индольного гормона эпифиза мелатонина тормозит развитие рака молочной железы у крыс с эпифизэктомией или у животных, содержащихся при обычном режиме освещения или постоянном освещении. Аналогичным эффектом обладают пептидные препараты эпифиза эпиталамин и эпиталон.

Таким образом, применение мелатонина и пептидных препаратов, регулирующих функцию эпифиза, может существенно снизить риск развития новообразований молочной железы в группах повышенного риска, включая лиц, проживающих в полярных областях при избыточном по времени (эффект белых ночей) или инвертированном освещении.

Литература

1. Анисимов В. Н. Канцерогенез у крыс с персистирующим эструсом // *Вопр. онкологии*. — 1971. — 8. — С. 67–75.
2. Анисимов В. Н. Эпифиз (шишковидная железа) и опухолевый рост // *Вопр. онкол.* — 1980. — Т. 26. — № 8. — С. 97–105.
3. Анисимов В. Н., Арутюнян А. В., Хавинсон В. Х. Мелатонин и эпиталамин угнетают процесс перекисного окисления липидов у крыс // *Доклады РАН*. — 1996. — Т. 348. — С. 765–767.
4. Анисимов В. Н., Батурич Д. А., Айламазян Э. К. Эпифиз, свет и рак молочной железы // *Вопр. онкологии*. — 2002. — 48. — № 4–5. — С. 524–535.
5. Анисимов В. Н., Хавинсон В. Х., Алимova И. Н. и соавт. Эпиталон угнетает развитие опухолей и экспрессию *HER-2/neu* онкогена в опухолях молочной железы у трансгенных мышей с ускоренным старением // *Бюлл. экспер. биол. мед.* — 2002. — Т. 133. — № 2. — С. 199–203.
6. Беспалов В. Г., Александров В. А., Анисимов В. Н., Морозов В. Г., Хавинсон В. Х. Влияние полипептидных факторов тимуса, эпифиза, костного мозга и переднего гипоталамуса на реализацию трансплацентарного канцерогенеза // *Экспер. онкол.* — 1984. — Т. 6. — № 5. — С. 27–30.
7. Злокачественные новообразования в России в 2000 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. В. И. Чиссова, В. В. Старинского. — М.: МНИОИ им. П. А. Герцена. — 2002. — 264 с.

8. Ирд Е. А. Фолликулярные кисты яичников и дисгормональные опухоли. Л.: Медицина. — 1966. — 136 с.
9. Кураласов А. К. Экспериментальные основы использования искусственного фоторежима для лечения рака молочной железы в условиях Казахстана. Автореферат дисс. докт. мед. наук//М.: ВОНЦ АМН СССР. — 1990. — 44 с.
10. Лазарев Н. И., Ирд Е. А., Смирнова И. О. Экспериментальные модели эндокринных гинекологических заболеваний. М.: Медицина. — 1976. — 175 с.
11. Ром-Бугославская Е. С., Бондаренко Л. А., Сомова Е. В., Комарова Н. В. Роль пинеальной железы в развитии атеросклероза. Влияние круглосуточного совещения на некоторые стороны патогенеза атеросклероза//Пробл. старения и долголетия. — 1993. — Т. 3. — № 2. — С. 91–97.
12. Смирнова И. О. Экспериментальные основы лечения мастопатии микродозами йода//Автореф. дисс. канд. мед. наук. М.: ВОНЦ АМН СССР. — 1966. — 16 с.
13. Хаецкий И. К. Влияние гипоталамо-гипофизарных нарушений, вызываемых постоянным освещением, на развитие индуцированных опухолей молочных желез у крыс//Вопросы эксп. онкологии. Киев: Здоров'я. — 1965. Вып. 1. — С. 87–93.
14. Albarran M. T., Lopez-Burillo S., Pablos M. I., et al. Endogenous rhythms of melatonin, total antioxidant status and superoxide dismutase activity in several tissues of chick and their inhibition by light//J. Pineal Res. — 2001. — Vol. 30. — P. 227–233.
15. Alexandrov V. A., Anisimov V. N., Belous N. M., Vasileva I. A., Matcan V. B. The inhibition of the transplacental blastomogenesis effect of nitrosomethylurea by postnatal administration of buformin to rats//Carcinogenesis. — 1980. — Vol. — N 12. — P. 975–978.
16. Ames B. N., Shigenaga M. K., Hogen T. M. Oxidants, antioxidants, and the degenerative diseases of aging//Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1993. — Vol. 90. — P. 7915–7920.
17. Anisimov V. N. «Carcinogenesis and Aging». Vol. 2. Boca Raton, Florida: CRC Press. — 1987. — 148 p.
18. Anisimov V. N., Arutyunyan A. V., Khavinson V. Kh. Effects of pineal peptide preparation Epithalamin on free radical processes in humans and animals//Neuroendocrinol Lett. — 2001. — Vol. 22. — P. 11–20.
19. Anisimov V. N., Khavinson V. Kh., Alimova I. N., Provinciali M., Mancini R., Franceschi C. Epitalon inhibits development of tumors and expression of HER-2/neu oncogene in mammary tumors in transgenic mice with accelerated aging//Bull. Exp. Biol. Med. — 2002. — 132: 56–59.
20. Anisimov V. N., Khavinson V. Kh., Morozov V. G. Carcinogenesis and aging. IV. Effect of low-molecular weight factors of thymus, pineal gland and anterior hypothalamus on immunity, tumor incidence and life span of C3H/Sn mice//Mech. Ageing Dev. — 1982. — Vol. 19. — P. 245–258.
21. Anisimov V. N., Khavinson V. Kh., Popovich I. G., Zabezhinski M. A. Inhibitory effect of peptide epitalon on colon carcinogenesis induced by 1, 2-dimethylhydrazine in rats//Cancer Lett. — 2002. — Vol. 183. — P. 1–8.
22. Anisimov V. N., Popovich I. G., Shylik A. V. et al. Melatonin and colon carcinogenesis. III. Effect of melatonin on proliferative activity and apoptosis in colon mucosa and colon tumors induced by 1, 2-dimethylhydrazine in rats//Exp. Toxicol. Pathol. — 2000. — Vol. 52. — P. 71–76.
23. Anisimov V. N., Zhukova O. V., Beniashvili D. Sh. et al. Light deprivation, electromagnetic fields and mammary carcinogenesis//Adv. Pineal Res. — 1994. — Vol. 7. — P. 229–234.
24. Arendt J. «Melatonin and the Mammalian Pineal Gland». London: Chapman & Hall. — 1995. — 331 p.
25. Aschheim P. Aging in the hypothalamic-hypophyseal-ovarian axis in the rat. In: Everitt A. V., Burgess J. A., eds. Springfield: Charles C. Thomas. — 1976. — P. 376–392.
26. Aschoff J., von Saint Paul U., Wever R. Die Lebesdauer von Fliegen inter dem Einfluss von Zeitverschiebungen//Naturwissenschaften. — 1971. — Vol. 58. — P. 574.
27. Baturin D. A., Alimova I. N., Anisimov V. N. et al. Effect of light regime and melatonin on the development of spontaneous mammary tumors in HER-2/neu transgenic mice is related to a downregulation of HER-2/neu gene expression//Neuroendocrinol. Lett. — 2001. — Vol. 22. — P. 439–445.
28. Beniashvili D. S., Benjamin S., Baturin D. A., Anisimov V. N. Effect of light/dark regimen on N-nitrosoethylurea-induced transplacental carcinogenesis in rats. Cancer Letters. — 2001. — Vol. 163. — P. 51–57.
29. Benot S., Molinero P., Soutto M., Goberna R., Guerrero J. M. Circadian variation in the rat serum total antioxidant status: correlation with melatonin levels//J. Pineal Res. — 1998. — Vol. 25. — P. 1–4.
30. Blask D. E. An overview on the neuroendocrine regulation of experimental tumor growth by melatonin and its analogues and the therapeutic use of melatonin in oncology//In: Bartsch C., Bartsch H., Blask D. E. et al. (eds.). The Pineal Gland and Cancer. Neuroimmunendocrine Mechanisms in Malignancy. Berlin: Springer. — 2001. — P. 309–342.
31. Blask D. E., Hill S. M. Melatonin and cancer: basic and clinical aspects//In: Miles A., Philbrick D. R. S., Thompson C., Eds. Melatonin Clinical Perspectives. New York: Oxford Univ. Press. — 1988. — P. 128–173.
32. Blask D. E., Vaughan M. K., Reiter R. E. Pineal peptides and reproduction//In: The Pineal Gland. Reikun R., ed. Amsterdam: Elsevier. — 1983. — P. 201–224.
33. Brainard G. C., Kaver R., Kheifets L. J. The relationship between electromagnetic field and light exposure to melatonin and breast cancer risk: a review of the relevant literature//J. Pineal Res. — 1999. — Vol. 26. — P. 65–100.
34. Cancer Incidence in Five Continents Volume VI/ Parkin D. M., Muir C. S., Whelan S. L., Gao Y. T., Ferlay J., Powell J. (eds.). — IARC Sci. Publ. N. 120. — IARC. — Lyon. — 1992.
35. Cohen M., Lippman M., Chabner R. Role of pineal gland in aetiology and treatment of breast cancer/ Lancet. 1978. — Vol. 2. — P. 814–816.
36. Davis S., Mirck D. K., Stevens R. G. Night shift work, light at night, and risk of breast cancer//J. Natl. Cancer Inst. — 2001. — Vol. 93. — P. 1557–1562.
37. Deerborg F., Bartsch C., Pohlmeyer G., Bartsch H. Effect of melatonin and physiological epiphysectomy on the development of spontaneous endometrial carcinoma in BDII/HAN rats//Cancer Biother. Radiopharmacol. — 1997. — Vol. 12. — P. 420.
38. Dilman V. M. «Development, Aging and Disease. A New Rationale for and intervention Strategy». Chur, Switzerland. Harwood Acad. Press. — 1994. — 380 p.
39. Dilman V. M., Anisimov V. N. Hypothalamic mechanisms of ageing and of specific age pathology — I. Sensitivity threshold of hypothalamo-pituitary complex to homeostatic stimuli in the reproductive system//Exp. Gerontol. — 1979. — Vol. 14. — P. 161–174.
40. Feychting M., Oosterlund B., Ahlbom A. Reduced cancer incidence among the blind//Epidemiology. — 1998. — Vol. 9. — P. 490–494.
41. Fujini Y., Mizoue T., Izumi H. Et al. Job stress and mental health among permanent night workers//J. Occup. Health. — 2001. — Vol. 43. — P. 301–306.
42. Graham C., Cook M. R., Gerkovich M. M., Sastre A. Examination of the Melatonin hypothesis in women exposed at night to EMF or bright light//Environ. Health Perspect. — 2001. — Vol. 109. — P. 501–507.
43. Gupta D., Attanasio A., Reiter R. J., eds. The Pineal Gland and Cancer. London: Brain Research Promotion. — 1988. — 389 p.

44. Hahn R. A. Profound bilateral blindness and the incidence of breast cancer//Epidemiology. — 1991. — Vol. 2. — P. 108–210.
45. Hamilton T., Sneddon A. Environmental light and DMBA- induced rat mammary tumours//Br. J. Surg. — 1968. — Vol. 55. — P. 71–76.
46. Hansen J. Increased breast cancer risk among women who work predominantly at night//Ann. Epidemiology. — 2001. — Vol. 12. — P. 74–77.
47. Ivanisevic-Milovanovic O. K., Demajo M., Karakasevic A., Pantic C. The effect of constant light on the concentration of catecholamines of the hypothalamus and adrenal glands, circulatory adrenocorticotropin hormone and progesterone//J. Endocr. Invest. — 1995. — Vol. 18. — P. 378–383.
48. Jochle W. Trends in photophysiological concepts//Ann. N. Y. Acad. Sci. — 1964. — Vol. 117. — P. 88–104.
49. Kawachi I., Colditz G. A., Stampfer M. J. et al. Prospective study of shift work and risk of coronary heart disease in women//Circulation. — 1995. — Vol. 92. — P. 3178–318.
50. Khavinson V., Goncharova N., Lapin B. Synthetic tetrapeptide epitagon restores disturbed neuroendocrine regulation in senescent monkeys//Neuroendocrinol. Lett. — 2001. — Vol. 22. — P. 251–254.
51. Khavinson V. Kh., Izmailov D. M., Obukhova L. K., Malinin V. V. Effect of epitagon on the lifespan increase in *Drosophila melanogaster*//Mech. Ageing Dev. — 2000. — Vol. 120. — P. 141–149.
52. Khavinson V. Kh., Morozov V. G., Anisimov V. N. Experimental studies of the pineal gland preparation epitagon//In: Bartsch C., Bartsch H., Blask D.E. et al. (eds.). The Pineal Gland and Cancer. Neuroimmunoendocrine Mechanisms in Malignancy. Berlin: Springer. — 2001. — P. 294–306.
53. Kothari L. Influence of chronic melatonin on 9, 10-dimethyl-1, 2-benzanthracene-induced mammary tumors in female Holtzman rats exposed to continuous light//Oncology. — 1987. — Vol. 44. — P. 64–66.
54. Mediavilla M. D., Guezmez A., Ramos S., Kothari L., Garijo F., Sanchez-Barcelo E.J. Effect of melatonin on mammary gland lesions in transgenic mice overexpressing N-ras proto-oncogene//J. Pineal Res. — 1997. — Vol. 22. — P. 86–94.
55. Morozov V. G., Khavinson V. Kh. Peptide Bioregulators (25-years Experience of Experimental and Clinical Study). St. Petersburg: Nauka. — 1996.
56. Panzer A., Viljoen M. The validity of melatonin as an oncogenic agent. J. Pineal Res. — 1997. — Vol. 22. — P. 184–202.
57. The Pineal Gland and Cancer. Neuroimmunoendocrine Mechanisms in Malignancy/Bartsch C., Bartsch H., Blask D.E. et al., eds. Berlin: Springer. — 2001. — 589 p.
58. Pukkala E., Auvinen H., Wahlberg G. Incidence of cancer among Finnish airline cabin attendants, 1967–92// Br. Med. J. — 1995. — Vol. 311. — P. 649–652.
59. Pukkala E., Verkasalo P. K., Ojamo M., Rudanko S.L. Visual impairment and cancer: a population-based cohort study in Finland//Cancer Causes Control. — 1999. — Vol. 10. — P. 13–20.
60. Rafnsson V., Tulinius H., Jonasson J., Hrafnkelsson J. Risk of breast cancer in female flight attendants: a population-based study (Iceland)//Cancer Cause Control. — 2001. — Vol. 12. — P. 95–101.
61. Rao G. N., Ney E., Herbert R. A. Effect of melatonin and linolenic acid on mammary cancer in transgenic mice with c-neu breast cancer oncogene//Breast Cancer Res. Treatment. — 2000. — Vol. 64. — P. 287–296.
62. Reiter R. J. Pineal melatonin: cell biology of its synthesis and of its physiological interactions//Endocrin. Rev. — 1991. — Vol. 12. — P. 151–180.
63. Reiter R. J., Melchiorri D., Sewerinek E., Poeggeler B., Barlow-Walden L., Chuang J., Ortiz G. G., Acuna-Castroviejo D. A review of the evidence supporting melatonin's role as an antioxidant//J. Pineal Res. — 1995. — Vol. 18. — P. 1–11.
64. Rossmann W. G. Gonadotropin secretion during aging in women: review article//Exp. Gerontol. — 1996. — Vol. 30. — P. 369–381.
65. Sanchez-Barcelo E. J., Cos S., Mediavilla M. D. Influence of pineal function on the initiation and growth of hormone-dependent breast tumors. Possible mechanisms. In: Gupta D., Attanasio A., Reiter R.J., eds. The Pineal Gland and Cancer. London: Brain Research Promotion. — 1988. — P. 221–232.
66. Seshardi R., Subramanian A., Kothari L. Effect of neonatal pineal ablation on estradiol receptors in mammary glands of rats housed under varying photoperiods//Indian J. Exp. Biol. — 1992. — Vol. 30. — P. 162–164.
67. Scherhammer E. S., Laden F., Speizer F. E. et al. Rotating night shifts and risk of breast cancer in women participating in the nurses' health study//J. Natl. Cancer Inst. — 2001. — Vol. 93. — P. 1563–1568.
68. Sheba V., Sharma V. K., Shubha K., Chandrashekar M. K., Joshi A. The effect of different light regimes on sult life span in *Drosophila melanogaster* is partly mediated through reproductive output. J Biol Rhythms. — 2000. — 15: 380–392.
69. Stevens R. G. Circadian disruption and breast cancer//In: Bartsch C., Bartsch H., Blask D.E. et al. (eds.). The Pineal Gland and Cancer. Neuroimmunoendocrine Mechanisms in Malignancy. Berlin: Springer. — 2001. — P. 511–517.
70. Stevens R. G., Wilson B. W., Anderson L. I. The Melatonin Hypothesis. Breast Cancer and Use of Electric Power. — Columbus: Buttele Press. — 1997. — 760 p.
71. Subramanian A., Kothari L. Melatonin, a suppressor of spontaneous murine mammary tumors//J. Pineal Res. — 1991. — Vol. 10. — P. 136–140.
72. Tamarkin L., Cohen D., Roselle C., Reichert M. Melatonin inhibition and pinealectomy enhancement of 7,12-dimethylbenz[a]anthracene-induced mammary tumors in the rat//Cancer Res. — 1981. — Vol. 41. — P. 4432–4436.

LIGHT REGIMEN, ANOVULATION, AND RISK OF MALIGNANT NEOPLASMS OF THE FEMALE REPRODUCTIVE SYSTEM: THE MECHANISMS OF LINK AND PREVENTION

Anisimov V. N., Ailamazyan E. K., Baturin D. A., Zabezninsky M. A., Alimova I. N., Popovich I. G., Beniashvili D. Sh., Menton K. G., Provincially M., Franchesky K.

■ **The summary:** This article contains own and literature data on stimulating influence of constant light illumination on the risk of the development of anovulation, hyperplastic processes and cancers of the female reproductive system organs (mammary gland, endometrium, and ovaries) in the laboratory animals and women. Contrary, the light deprivation obstacles to the cancer development. The data on the key role of the inhibition of production of pineal hormone melatonin in the pathology that developed under the effect of light-at-night as well as on the possible prevention of this pathology with melatonin and pineal peptides are reported.

■ **Key words:** constant light illumination, anovulation, cancer, mammary gland, endometrium, ovaries, melatonin, peptides, epiphysis

Д. Ф. Костючек, В. Н. Патути

Кафедра акушерства и гинекологии
государственной медицинской
академии им. И. И. Мечникова,
Санкт-Петербург

ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ МЕНСТРУАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ В РАЗЛИЧНЫЕ ПЕРИОДЫ ОНТОГЕНЕЗА У РАБОТНИЦ ПРИБОРОСТРОИТЕЛЬНОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ

■ Объектом исследования явилось изучение характера изменений менструальной функции у женщин в различные периоды онтогенеза с учетом степени и длительности контакта со свинцом в условиях производства. При этом выявлено статистически достоверное увеличение частоты нарушений менструальной функции.

С длительностью контакта со свинцом усиливается токсическое влияние свинца как на центральное, так и на периферическое звено гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, что является причиной формирования у радиомонтажниц преждевременного климакса.

Влияние свинца на специфические функции женского организма на настоящий момент изучено еще не достаточно. В частности, открытым остается вопрос о состоянии репродуктивной системы женщин, контактирующих со свинцом в условиях производства [1, 2, 6].

Актуальным является изучение интермиттирующего воздействия свинца на менструальную функцию женщин, работающих в приборостроительной промышленности [3].

На основании анализа состояния воздушной среды за длительный (20 лет) период и проведенных нами исследований заборов воздуха в зоне дыхания мы выделили две группы цехов в приборостроительной промышленности с достоверно различными среднесменными уровнями свинца в рабочей зоне и процентом пиковых уровней.

По уровню содержания свинца в пробах воздуха определились две группы работниц, которые имеют контакт с достоверно разными концентрациями свинца, содержащимися в воздухе рабочей зоны на уровне дыхания. В первой группе цехов среднесменный уровень аэрозоля свинца в зоне дыхания находится в пределах 0,004–0,0060 мг/м³. Во второй группе цехов среднесменный уровень свинца составляет 0,0061–0,0080 мг/м³. Контрольную группу составили работницы административно-управленческого и хозяйственного отделов, не имевших ранее контакт со свинцом в условиях производства.

Целью исследования явилось изучение воздействия различных среднесменных уровней свинца на менструальную функцию радиомонтажниц в различные периоды онтогенеза.

Материалы и методы исследования

В исследование были включены 358 женщин основной и 142 контрольной группы в возрасте 18–45 лет. С помощью кольпоцитологического метода обследовано 187 работниц основной группы с нарушениями менструальной функции в анамнезе и 73 женщины контрольной группы, а также 170 радиомонтажниц и 69 женщины контрольной группы, не имевших в анамнезе нарушений менструальной функции. Мазки у работниц брались в течение двух менструальных циклов соответственно его фазам по Арсеньевой М. Г. с полихромной их окраской. Определяли цитологический состав мазков, кариопикнотический (КИ) и эозинофильный (ЭИ) индексы. Функция яичников оценивалась также методом арборизации слизи, определения симптома «зрачка» и измерением базальной температуры.

Радиоиммунологическим методом проведено определение содержания в плазме крови фоллитропина (ФСГ), лютропина (ЛГ) и половых стероидных гормонов (эстрадиол и прогестерон).

При радиоиммунологическом методе использованы КИТ — наборы фирмы «Ceaite Sorin», подсчет радиоактивности осуществлялся на автоматических γ - и β -счетчиках фирмы «Nuclear Chicago». Всего взято и исследовано 450 анализов. Статистическую обработку результатов производили с использованием t -критерия Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

Полученные нами результаты свидетельствуют о высокой частоте расстройств менструальной функции у работниц основной профессии, превосходящей более чем в 4 раза показатель контрольной группы женщин. Основными клиническими формами нарушений менструальной функции в обследованных группах являются циклические изменения и альгодисменорея. Так, частота циклических нарушений в основной группе была более чем в 3,5 раза выше в сравнении с контрольной (соответственно $34,8 \pm 4,1$ и $9,1 \pm 1,9\%$; $p < 0,001$). Исследования показали, что имеется зависимость частоты и характера нарушений менструального цикла от длительности контакта с вредными факторами производства. Так, у молодых работниц основной группы отмечается значительный рост нарушений менструальной функции, проявляющейся в виде обильных и длительных менструаций, достигая максимальной частоты их проявлений при стаже работы 10–15 лет ($18,3 \pm 3,2\%$) в контрольной группе лишь у $2,6 \pm 1,6\%$ женщин. С длительностью контакта со свинцом (стаж более 15 лет) в основной группе чаще выявлена олигогипоменорея — с $16,2 \pm 1,9\%$ (стаж 10–15 лет) до $24,6 \pm 3,9\%$ при стаже работы более 20 лет.

Полученные результаты клинических исследований и тестов функциональной диагностики позволяют предположить, что различные звенья системы гипоталамус-гипофиз-яичники неоднозначно вовлекаются в адаптационный процесс при интермиттирующем воздействии различными концентрациями свинца.

В основной группе молодых (возраст 18–20 лет) работниц без клинических проявлений нарушений менструальной функции определены дополнительные пики лютропина (ЛГ) в период лютеиновой фазы при сохранении овуляторного пика лютропина, фоллитропина в пределах, характерных для нормального менструального цикла. Особенностью явилось то, что уровень секреции ЛГ в лютеиновую фазу цикла превышает более чем в два раза у женщин основной группы в сравнении с контрольной.

В группе молодых (18–20 лет) радиомонтажниц с нарушениями менструальной функции (двухфазный менструальный цикл с укорочением и снижением лютеиновых преобразований, альгодисменорея) определены дополнительные пики секреции ЛГ в период лютеиновой фазы при сохранении овуляторного пика ЛГ в пределах, характерных для нормального менструального цикла. Причем уровень секреции фоллитропина в период овуляторного пика превышает почти в два раза показатель контрольной группы (соответственно: $15,75 \pm 2,15$ нг/мл и $8,12 \pm 1,02$ нг/мл; $p < 0,01$).

Показатели содержания эстрадиола в обе фазы цикла у радиомонтажниц ниже, чем в контрольной группе, при отсутствии падения уровня эстрадиола в период стадии дегенерации желтого тела. В контрольной же группе отмечается значительное снижение уровня эстрадиола перед появлением менструальных выделений. Несмотря на то, что у молодых работниц основной профессии имеет место увеличение концентрации прогестерона, свидетельствующее о наличии двуфазного менструального цикла, уровень его на протяжении цикла был достоверно ниже, чем у работниц контрольной группы. При сопоставлении содержания эстрадиола и прогестерона в лютеиновую фазу цикла у всех женщин основной группы определяется нарушение эстроген-прогестероновых соотношений в сторону увеличения эстрадиола. Полученные результаты свидетельствуют о том, что с началом и в первые годы контакта с комплексом профессиональных факторов (интермиттирующее воздействие свинца, психоэмоциональное напряжение, монотонность операций, адинамия) происходят неоднотипные гипоталамо-гипофизарно-яичниковые взаимоотношения, чему вероятно способствует и недостаточная функциональная полноценность гипоталамо-гипофизарной системы у работниц данного возрастного периода. Наши результаты согласуются с исследованиями ряда авторов, в которых указывается, что еще не полностью сформировавшийся организм в данный возрастной период не обладает нужным уровнем функциональной толерантности к действию многих факторов внешней среды, что предопределяет его большую уязвимость [4, 5].

Результаты исследований тестов функциональной диагностики, содержания ЛГ и фоллитропина в динамике менструального цикла показали, что у радиомонтажниц с увеличением стажа работы (возраст 20,1–30,0 лет) определяется снижение уровня циклической секреции ФСГ в первую фазу цикла, снижение уровня секреции ЛГ в период овуляторного пика у работниц с ановуляторным менструальным циклом и нарушенным ритмом и уровнем секреции при овуляторных циклах с укорочением и снижением лютеиновых преобразований. В фолликулиновую фазу цикла отмечается монотонное выделение эстрадиола от $14,42 \pm 1,84$ до $17,78 \pm 2,14$ нг %, в то время как в контрольной группе определяется более значительный его выброс с $18,31 \pm 2,48$ нг % до $39,71 \pm 4,11$ нг % ($p < 0,001$). Предовуляторный пик экскреции эстрадиола отсутствует у работниц с ановуляторным циклом и отмечается значительное снижение его концентрации у женщин с укорочением и снижением лютеиновых преобразований и составляет $24,35 \pm 2,18$ нг %, в то время как в контрольной группе превышает более чем в 1,5 раза и составляет $43,82 \pm 4,67$ нг % ($p < 0,05$).

Определение содержания прогестерона в динамике менструального цикла выявило отсутствие его повышения при ановуляторных циклах и более низкую концентрацию прогестерона на протяжении двухфазного менструального цикла.

Для выяснения степени онтогенетического влияния на уровень и характер нарушений менструальной функции нами проведено сопоставление выявленных нарушений у женщин основной и контрольной групп в возрасте 30,1–40,0 лет со стажем работы 10,1–20,0 лет.

Результаты тестов функциональной диагностики показали увеличение частоты монофазных циклов более чем в 2 раза и составляют $34,9 \pm 6,3 \%$ (в возрастной период 20,1–30,0 лет соответственно $14,8 \pm 3,4 \%$; $p < 0,05$). Более чем в два раза увеличивается частота чередования монофазного и двухфазного циклов.

Полученные результаты клинических исследований, тестов функциональной диагностики и определения содержания гонадотропных и стероидных половых гормонов в динамике менструального цикла дают основание признать, что неизбежное снижение надежности адаптационных возможностей отдельных биологических систем в данный онтогенетический период и длительность воздействия комплекса профессиональных факторов на организм и специфические функции работниц-радиомонтажниц ведет к ускоренному развитию нарастающих во времени инволюционных процессов в репродуктивной системе. Подтверждением данных выводов мы считаем проведенные сравнения с возрастным периодом 40,1–45,0 лет, когда у $35,0 \pm 3,6 \%$ работниц основной профессии выявлены климактерические расстройства, характеризующиеся циклическими слабыми и короткими менструациями. К тому же у $9,6 \pm 2,2 \%$ работниц выявлена стойкая менопауза (более 1 года), т. е. вторая фаза климактерия согласно классификации ВОЗ.

Характерно, что выявленные климактерические изменения находятся в прямой зависимости от длительности контакта со свинцом, ибо в данный возрастной период (40,1–45,0 лет) в контрольной группе не выявлено ни одного случая с климактерическими изменениями, что указывает на несомненную этиологическую роль профессиональных факторов в генезе наступления преждевременного климакса. При этом все работницы с климактерическими изменениями предъявляли жалобы, характерные двум категориям симптомов — нейровегетативных, психоневротических проявлений (приливы, потливость, покалывание в области сердца, экстрасистолия, лабильность артериального давления, возбужденность, снижение работоспособности).

Проведенные тесты функциональной диагностики у 18 женщин в возрасте 41–44 лет при стаже

работы более 10 лет с климактерическими проявлениями выявили у всех монофазный менструальный цикл, промежуточный тип кольпоцитогрмм с низким кариопикнотическим и эозинофильным индексами, отсутствие овуляторного пика секреции ЛГ при низком его содержании (в пределах $6,01–6,72$ нг/мл).

Показатели содержания эстрадиола в динамике менструального цикла были значительно ниже в сравнении с предыдущим возрастным периодом и отмечалось монотонное выделение эстрадиола в пределах $8,03–9,45$ нг %.

Содержание прогестерона было значительно сниженное и монотонное в динамике цикла и находилось в пределах $0,15–0,76$ нг/мл.

Заключение

На основании полученных результатов можно сделать вывод о прямой зависимости частоты и глубины происходящих изменений менструальной функции от воздействия на организм комплекса профессиональных факторов и длительности с ним контакта, ведущим из которых является свинец. В значительно более ранний период наступает возрастная инволюция репродуктивной системы, обусловленная особенностью трудовой деятельности.

Результаты исследований дают нам основание утверждать, что возникающие нарушения менструальной функции у женщин-радиомонтажниц связано с воздействием свинца как на центральное, так и на периферическое звено гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, что, вероятно, при длительном контакте со свинцом является и причиной преждевременного климакса.

Литература

1. Алипов В. И., Бескровная Н. И., Баласанян И. Г. // Влияние науч.-техн. прогресса на состояние здоровья женщин: Тез. докл. Всесоюз. конф. — Иваново, 1988. — С. 210–211.
2. Артамонова В. Г. Профессиональные заболевания: Руководство для врачей // Под ред. Н. Ф. Измерова, 1996.
3. Бурханов А. И. Токсикологическая характеристика окиси свинца // Гиг. труда и проф. заболеваний в цветной металлургии. — Усть-Каменогорск, 1979. — С. 36.
4. Колесникова Т. Н. Патопфизиология системных изменений при преждевременном климаксе // Акуш. и гинекол. — 1990. — № 12. — С. 7–10.
5. Крымская М. Л. Климактерический период, М., 1989. — С. 267.
6. Сивачалова О. В. // Перспективы исследований состояния здоровья семьи (в т. ч. репродуктивного): Тез. докл. Республ. науч.-практ. конф. — Екатеринбург, 1994. — С. 12.

FEATURES OF CHANGES OF MENSTRUATION FUNCTION IN THE VARIOUS PER-ODS OF ONTOGENESIS AT THE WORKING WOMEN OF AN INSTRUMENT-MAKING INDUSTRY

Kostjuchek D. F., Patutin V. N.

Т. А. Обоскалова,
Г. И. Колпащикова,
С. А. Воронова,
Э. А. Прохорова

Управление здравоохранения
Администрации г. Екатеринбурга

МЕДИЦИНСКИЕ И СОЦИАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ПРЕРЫВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

■ Исследуется отношение женщин к проблеме и процедуре аборта и организация работы гинекологической службы по оказанию помощи в связи с незапланированной беременностью.

Проанализированы анкеты женщин, решивших прервать беременность, а также качественные показатели деятельности учреждений.

Показано, что основной причиной прерывания беременности явилось неудовлетворенность материальным положением (28,1 %). 96,3 % женщин знали о том, что аборт чреват серьезными осложнениями. 48,6 % женщин предпочитают прервать беременность методом миниаборта, 33,7 % медикаментозным методом. Качеством оказания помощи по прерыванию беременности удовлетворены менее половины пациенток. Группами риска являются подростки и женщины старшего репродуктивного возраста. 67,6 % опрошенных нуждаются в консультации по методам контрацепции. Удовлетворены качеством консультирования 38,8 %.

Наряду с просвещением населения о вреде аборта и обучению методам планирования семьи, необходимо создание комфортных условий для проведения аборт, обеспечение максимальной безопасности процедуры, проведение реабилитации после аборта с целью ликвидации негативных последствий, консультирование по профилактике незапланированной беременности в будущем, подбор адекватной контрацепции.

Уровень зарегистрированных в системе Министерства здравоохранения РФ аборт в течение последних трех лет сократился на 11,3 %. Тем не менее Россия остается в числе государств с очень высоким показателем аборт [3, 7].

К абортм прибегают женщины всех возрастов: и юные девушки, неосведомленные о превратностях сексуальных отношений и способах предохранения от нежелательной беременности, и женщины зрелого возраста, прошедшие через мучения и страх, связанные с абортм. Среди женщин старше 30 лет 5 и более абортм имела каждая третья женщина, а 3 % россиянок сделали свыше 10 абортм [1, 2].

В Екатеринбурге в течение 10 лет уровень абортм сократился более чем в 2 раза: со 105,7 на 1000 женщин фертильного возраста в 1991 г. до 42,0 в 2001 г., в 1995 г. — 75,1. Соотношения «роды : абортм» в 1991 г. составляло 1 : 2,7; в 1995 г. 1 : 2,1; в 2001 г. 1 : 1,1.

Целью исследования явилось изучение отношения женщин к проблеме и процедуре аборта, способов прерывания беременности, организация работы гинекологической службы города по оказанию помощи женщинам в связи с незапланированной беременностью.

Материалы и методы

По специально разработанным анкетам проведен опрос 1162 женщин, решивших прервать беременность.

В анкетах для женщин анализировались: 1) особенности абортной практики (количественные характеристики, причины абортм, информированность об осложнениях, предпочитаемые методы прерывания беременности); 2) оценка качества услуг (условия пребывания в стационаре, обезболивание, отношение персонала, консультирование по вопросам планирования семьи).

В качестве основного методологического подхода применяли метод направленного отбора. Обработка данных проведена с помощью специализированной программы «Vortex 5.1».

Для анализа использованы и данные статистических отчетов Управления здравоохранения Екатеринбурга: форма № 13 и оригинальные отчетные формы, разработанные для углубленного анализа репродуктивного поведения населения. Обработка данных проведена на персональной ЭВМ с использованием пакета программ Microsoft Office 2000.

Результаты исследования

Репродуктивное поведение женщин различных возрастных групп претерпело положительные изменения. В период с 1995 по 2001 год в группе женщин в возрасте до 15 лет количество абортм сократилось на 60,8 %, 15–19 лет на 46,3 %, в группе 20–34 года — 39,5 % в группе старше 35 лет на 38,0 %.

В опросе приняли участие женщины в возрасте от 15 до 50 лет. На долю подростков до 19 лет пришлось 11,9 %, 20–29 лет — 51,9 %, 30–39 лет — 29,6 %, свыше 40 лет — 6,6 %.

Анализ анкет показал, что основной причиной прерывания беременности явилась неудовлетворенность материальным положением (28,1 %). На втором месте (17,0 %) жилищные условия, не соответствующие потребностям женщин. 10,4 % респондентов в числе причин указали на неудачу при использовании контрацепции. 8,0 % опрошенных отмечали плохое здоровье, у 1 % из них выявлены противопоказания для данной беременности.

Первый аборт сделали 49,1 % опрошенных, при этом у 48,3 % это была и первая беременность. К моменту опроса 25 % женщин прибегали к аборту от 3-х до 10 раз.

44,3 % женщин состояли в браке, но ежемесячной доход на одного члена семьи у 54,7 % составлял ниже прожиточного минимума — до 1500 рублей.

Среди тех, кто решился на аборт, — 60,7 % имели специальное среднее и высшее образование, учащиеся и студенты составили 18,2 %.

96,3 % женщин знали о том, что аборт чреват серьезными осложнениями. На возможное бесплодие указывали 28,5 %, на воспалительные осложнения 23,0 %. О ранениях матки во время аборта знали 15,1 % женщин, о нарушениях менструальной функции — 31,8 %.

89,4 % аборт в Екатеринбурге производится в гинекологических отделениях муниципальных лечебных учреждений, мини-аборт — в женских консультациях. 10,6 % прерываний беременности в сроках до 12 недель, в том числе мини-аборт, делается в частных медицинских учреждениях. В 2001 г. 47,8 % искусственных аборт произведено в сроке до 12 недель путем вакуум-аспирации или выскабливания полости матки в условиях лечебного учреждения. 15,7 % аборт отнесены к разряду неуточненных, когда прерывание беременности начиналось вне больницы, и установить, было ли оно самопроизвольным или явилось следствием какого-либо вмешательства, не представлялось возможным. Мини-аборт составили 26,4 % в структуре всех прерываний беременности.

90,7 % вмешательств, помимо мини-аборт, произошло в сроке до 12 недель, 13–22 недели — 5,7 %, 23–28 недель 3,6 %. Из всех случаев позднего аборта в 31,5 % имело место самопроизвольное или неуточненное прекращение беременности. Медицинское вмешательство произведено у 69,5 % женщин, в том числе трансабдоминальный или парацервикальный амниоцентез выполнен у 54,3 %, малое кесарево сечение у 2,9 %.

12,3 % прерываний беременности в поздние сроки сделано одномоментно путем медикаментозного или инструментального опорожнения полости матки.

Но данные анкет показали, что 48,6 % женщин предпочитают прервать беременность методом мини-аборт, 14,0 % считают приемлемым выскабливание полости матки, 0,3 % — амниоцентез и малое кесарево сечение. Несмотря на широкое распространение традиционных методов прерывания беременности, 33,7 % респонденток знают о медикаментозном аборте и хотели бы использовать именно его.

Необходимыми условиями при проведении аборта женщины считают полное обезболивание (22,6 %), достаточную квалификацию врача (22,6 %), внимание персонала (17,0 %), комфортные условия пребывания (9,5 %), удобное время (7,7 %), минимальные затраты времени на это вмешательство (6,6 %). 4,2 % хотели бы, чтобы был сокращен объем обследования перед абортом.

На вопрос о соответствии условий пребывания в стационаре для проведения операции аборта утвердительно ответили 35,3 % женщин; не полностью удовлетворены 20,4 %; недовольны были 7,1 %; 37,1 % затруднились ответить.

Качеством обезболивания были удовлетворены 41,4 %, не удовлетворены 4,6 %. В 37,0 % анкет ответ на данный вопрос отсутствовал.

Для оценки качества операций по прерыванию беременности в течение нескольких лет анализируется частота и структура осложнений после аборт на уровне женских консультаций и гинекологических стационаров. По поводу постабортных осложнений в стационарах лечились 3,1 % женщин, сделавших мини-аборт и 2,7 % тех, кому было выполнено искусственное вмешательство. После мини-аборт в стационарном лечении нуждались 4,3 % женщин 25–29 лет, 5,9 % женщин 35–39 лет, а среди женщин 45–49 лет серьезные осложнения имели 18,2 %. После искусственных аборт частота осложнений в различных возрастных группах была в пределах 2,0–2,9 %, лишь у детей до 15 лет она составила 11,1 % (рис. 1).

Обсуждение

Снижение частоты аборт явилось результатом многоплановой и целенаправленной образовательной работы, проводившейся в течение последних 7 лет с врачами акушерами-гинекологами, участковыми терапевтами и педиатрами, а также с населением города. Особый акцент был сделан на воспитательные и образовательные программы в среде подростков. Это явилось предпосылкой для более ответственного репродуктивного поведения людей данной возрастной группы и привело

к снижению аборт. Но значительная доля зрелых женщин 30–39 лет (29,6 %), прибегающих к аборту, свидетельствует об отсутствии у большинства населения негативного отношения к прерыванию беременности [1, 2].

Указание таких «хронических» причин аборта, как неудовлетворительные жилищные условия, низкий уровень материального благосостояния, наличие детей свидетельствует о том, что наступившие беременности заведомо были и будут обречены на прерывание. Из сказанного следует, что аборт — весьма значимый метод регулирования рождаемости. Учитывая отсутствие перспектив в получении жилья и улучшении материального положения, логичной была бы заинтересованность партнеров в предупреждении нежеланной беременности. Но этого не наблюдается ни среди супружеских пар, ни у тех, кто в официальном браке не состоит. Образовательный ценз мало влияет на позицию женщин в отношении аборта [1, 2].

Поскольку высок процент осложнений, вызванных абортом, операция прерывания беременности становится весьма опасной и может угрожать здоровью и жизни женщин, особенно это касается подростков и женщин старшей возрастной группы [5, 6]. Достаточная осведомленность женщин по этому поводу все-таки не служит препятствием для осуществления аборта.

Но большинство женщин, пережив аборт, не хотели бы повторения этой процедуры и начинали осознавать необходимость контрацепции. 67,6 % опрошенных нуждаются в консультации по методам контрацепции, в том числе 15,0 % хотели бы получить консультацию в гинекологическом отделении сразу после прерывания беременности (рис. 2).

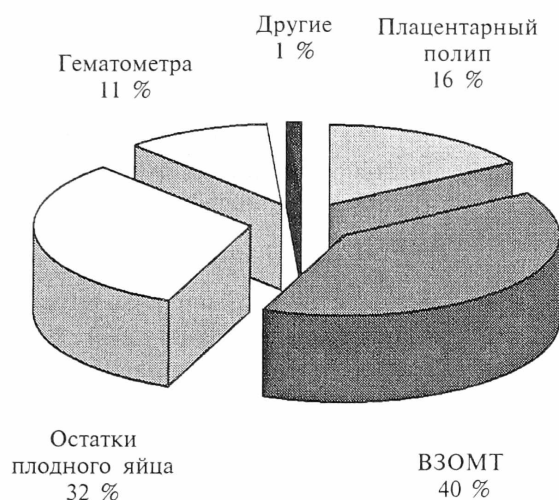


Рис.1. Структура осложнений после аборта

38,8 % опрошенных женщин характеризовали качество полученной консультации как удовлетворяющую требованиям, 9,6 % указали на несоответствие консультирования их представлениям и запросам. Эти факты указывают на необходимость специального обучения консультантов и специалистов в области планирования семьи и контрацепции принципам и навыкам консультирования клиентов различных категорий.

Существующие методы прерывания беременности в основном являются инвазивными, и могут повлечь за собой ряд осложнений хирургического и воспалительного плана, требуют общего обезболивания [9, 10]. Необходимо внедрение методов безопасного аборта, предполагающее использование вакуум-аспирации вместо выскабливания полости матки, применение осмотических дилататоров и простагландинов вместо амниоцентеза, использование медикаментозных средств для прерывания беременности и изгнания плодного яйца в ранние сроки беременности [5, 8, 10].

Таким образом, сопоставление результатов опроса пациентов об их отношении к аборту и фактических показателей деятельности лечебных учреждений указывает на то, что наряду с просвещением населения о вреде аборта и обучению методам планирования семьи, необходимо создание комфортных условий для проведения абортов, обеспечение максимальной безопасности процедуры, проведение реабилитации после аборта с целью ликвидации негативных последствий, консультирование по профилактике незапланированной беременности в будущем, подбор адекватной контрацепции в соответствии с Амстердамской декларацией об аборте 1996 года [4].

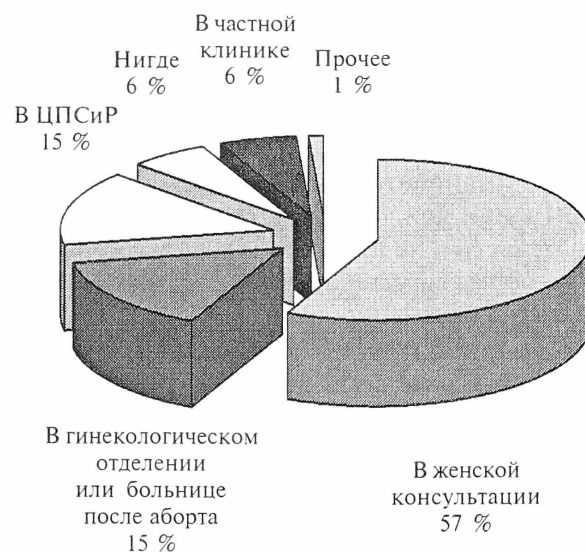


Рис.2. Где бы вы предпочли получить консультацию по контрацепции?

Литература

1. Газаян М. Г., Лунева И. С., Смирнов А. М., Лебедев А. С. Медикосоциальные и этические аспекты непланируемой беременности//Росс. вест. акуш.-гин. — 2001 — № 1. — С. 55–57.
2. Гребешева И. И., Камсюк Л. Г., Алесина И. Л. Контрацепция глазами женщины//Планир. семьи. — 1996. — № 1. — С. 33–37.
3. Игнатьева Р. К., Кизраманов В. И. Динамика процессов населения Российской Федерации в современных условиях (медико-демографический анализ)/Под ред. Академика РАМН А. А. Баранова. — М., 1997. — 184 с.
4. Кеттинг Э. Право женщин на выбор//Выбор. — 1998. — С. 1–2.
5. Серова О. Ф., Милуванова А. П., Мельник Т. Н. и др. Медикаментозное прерывание беременности в ранние сроки — альтернатива хирургическому аборту//Вестник ас. Акуш и гин. — 2001. — № 3–4. — С. 30–33.
6. Фролова О. Г., Токова З. З., Ильичева И. А. Региональные особенности причин материнской смертности в России//Матер. IV Росс. Фор. «Мать и дитя». Москва, Изд-во «МИК»: М., 2002. — С. 127–128.
7. Шаранова О. В. Состояние и перспективы развития акушерско-гинекологической помощи//Матер. IV Росс. Фор. «Мать и дитя». Москва, Изд-во «МИК»: М., 2002. — С. 3–6.
8. Шешукова Н. А., Быкова О. А. Медикаментные методы прерывания беременности во II триместре//Акуш и гин. — 2002. — № 1. — С. 3–5.
9. Clinical management of abortion complications: a practical guide//World Health Organization. Geneva, 1994. — P. 79.
10. Complications of abortion (Technical and managerial guidelines for prevention and treatment)//World Health Organization. Geneva, 1995. — P. 147.

MEDICAL AND SOCIAL ASPECTS OF INTERRUPTION OF PREGNANCY

Gboskalova T. A., Kulpastikova G. I., Varanova S. A., Prochorova E. A.

**Г. Б. Мальгина,
В. В. Абрамченко**

Уральский научно-исследовательский
институт охраны материнства
и младенчества МЗ РФ,
г. Екатеринбург

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОВЕДЕНИЯ КОМПЛЕКСНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ И КОРРЕКЦИИ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ ПРИ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОМ СТРЕССЕ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ

■ В статье представлена схема комплексной профилактики и коррекции перинатальной патологии при психоэмоциональном стрессе в период беременности. Патогенетически обосновано применение дифференцированной психотерапии, седативной терапии, антиоксидантной терапии, метаболических препаратов, перманентной токолитической терапии, курсов физиотерапии (электроцеребральная терапия интерференционными токами и электрофорез гепарина синусоидальными модулированными токами), а также родоразрешение в перинатальном центре с привлечением партнера. Данная технология позволяет профилировать перинатальную патологию: тяжелые формы плацентарной недостаточности, преждевременную отслойку плаценты, гипотрофию плода, невынашивание беременности; а также улучшить перинатальные исходы.

■ **Ключевые слова:** стресс, беременность, перинатальная патология, психотерапия, антиоксиданты, физиотерапия, плод, новорожденный

Введение

Охрана здоровья матери и ребенка, психическая и физическая полноценность будущих поколений была и остается одной из приоритетных задач нашего Государства. Жизнь и деятельность человека в условиях современного общества неразрывно связана с периодическим, иногда довольно длительным и интенсивным воздействием неблагоприятных факторов, которое сопровождается сильными негативными переживаниями, перенапряжением физических и психических функций. Наиболее характерным психическим состоянием, развивающимся под влиянием экстремальных факторов жизнедеятельности, является психоэмоциональный стресс. При чрезмерной интенсивности, длительности, частой повторяемости влияния стрессовых факторов происходит истощение адаптационных резервов организма, что приводит к развитию психосоматических заболеваний [2, 12, 15].

В последние годы широко изучаются вопросы адаптации женщин при нормальном и патологическом течении гестационного процесса [3, 7, 9]. В большинстве работ отмечается влияние психоэмоционального напряжения на течение беременности, родов, состояние плода [1, 4, 13]. Предлагается множество разнообразных методов коррекции осложнений беременности путем нормализации психовегетативных функций материнского организма, однако комплексного подхода к этому вопросу не предлагает ни один из авторов [5, 8, 14]. В связи с вышеизложенным, разработка методов профилактики и коррекции перинатальных осложнений при психоэмоциональном стрессе в период гестации является актуальной задачей.

Материалы и методы исследования

Проведен сравнительный анализ особенностей течения беременности, родов, состояния новорожденных детей у 255 женщин, жительниц крупного промышленного центра. Всем пациенткам при беременности проводился комплексный психодиагностический скрининг по специально разработанной программе с целью выявления маркеров психоэмоционального стресса. Комплекс психологических методик включал клиническое интервьюирование или анкетирование для выявления источников психологического стресса и ряд психологических тестов, объединенных в двухэтапную программу [6]. В соответствии с ней применялись следующие методики: исследование уровня нервно-психического напряжения (НПН), личностной (ЛТ) и реактивной тревожности (РТ), метод цветовых выборов (МЦВ); углубленное многофакторное исследование личности (СМИЛ-МИНИ-МУЛЬТ), проективная методика «несуществующее животное» (НЖ). По результатам обследования пациентки были разделены на три группы:

контрольная группа — 50 беременных, у которых маркеры психоэмоционального стресса не выявлялись;

основная группа 1—106 беременных с выявленными стрессовыми факторами, наблюдавшиеся по традиционным схемам в женской консультации;

основная группа 2—99 беременных, которым в течение гестации проводилась комплексная профилактика и коррекция перинатальных осложнений по разработанной нами схеме.

Статистическая обработка проводилась с применением пакетов прикладных программ «Statgrafics» и «Биостатистика» (русифицированный вариант), электронных таблиц «Microsoft Excel 2000» на персональном компьютере типа «Pentium-III».

Результаты исследования и их обсуждение

Предлагаемые нами методы комплексной профилактики и коррекции перинатальной патологии при стрессе в период гестации включают в себя дифференцированную психокоррекцию, медикаментозные методы и оригинальные немедикаментозные методы.

Психологическая коррекция при стрессе в период гестации проводилась дифференцированно в зависимости от вида стресса (острый или хронический) и типа психологических реакций женщины на стрессовые факторы. По нашим данным по результатам психологической диагностики выявлено два типа психологических реакций беременных женщин: первый тип — с повышением показателей психологических тестов (стресс-декомпенсированный); второй тип — с близкими к норме или сниженными показателями тестов (стресс-субкомпенсированный), зависящие от исходной психологической адаптированности, уровня психологической ригидности женщин.

При остром психоэмоциональном стрессе применялись следующие методы психокоррекции: телесно-ориентированная психотерапия, арт-терапия, суггестия (эриксоновский гипноз), нейrolингвистическое программирование. У беременных с хроническим психоэмоциональным стрессом проводились:

а) при реакциях первого типа (с повышенными значениями психологических тестов) рационально-эмотивная психотерапия, телесно-ориентированная психотерапия, арт-терапия, психодрама;

б) при реакциях второго типа (с пониженными или близкими к норме значениями психологических тестов): техника присоединения, арт-терапия, телесно-ориентированная психотерапия, гуманистическая рациональная психотерапия.

Медикаментозная профилактика и коррекция перинатальной патологии при стрессе в период беременности включала: рациональный токолиз (в стационаре или в дневном стационаре), поддерживающую токолитическую терапию (амбулаторно) препаратом *магне В₆*. Седативная терапия рекомендуется только при остром стрессе и первом типе психологического реагирования на хронический стресс (*грандаксин*, начиная со II триместра беременности).

В комплекс профилактики и фармакотерапии хронической фетоплацентарной недостаточности при перманентной угрозе прерывания и гестозе у женщин в состоянии стресса были включены антигипоксанта (препарат выбора — *актовегин* — два курса инфузионной терапии в дозе 2000 мг. на курс, в сроки 22—26 и 32—36 недель беременности), витаминные комплексы: *витамин Е*, *фолиевая кислота*, комплексный витаминный препарат *Триовит* (витамин А, С, Е и Se), который назначали по 1 капсуле 1 раз в день в течение всей беременности. 2—3 раза за беременность с учетом вегетативного дисбаланса, поражений печени и нарушений липидного обмена при стрессе амбулаторно проводили курсы *метионина*, *глутаминовой кислоты*, *эссенциале*, *липамида* или *липоевой кислоты* (каждый препарат назначался в среднетерапевтических дозах в течение 10—14 дней).

Немедикаментозные методы профилактики и коррекции перинатальной патологии, проводившиеся при стрессе в период беременности следующие:

1) электрофорез гепарина синусоидальными модулированными токами (на курс 10 процедур в период с 16 до 24 недель беременности с учетом показаний и противопоказаний к проведению процедур, повторный профилактический курс гепарин-электрофореза назначали в сроках 28—32 недели гестации) [11];

2) электроцеребральная терапия интерференционными токами — 10—14 процедур в I триместре беременности при угрозе прерывания, повторные курсы — при манифестации психологической и клинической симптоматики во II и III триместрах беременности [10].

При любом виде стресса и типе психологического реагирования на него проводилась дородовая госпитализация женщин в сроке доношенной беременности в акушерский стационар для комплексной оценки биологической готовности к родам, проведения дородовой подготовки. Оптимальная технология родоразрешения беременных с психоэмоциональным стрессом, выбранная нами, — это партнерские роды в условиях перинатального центра после проведения подготовки к ним супружеских пар по индивидуальной программе.

Комплексная профилактика и коррекция перинатальной патологии по нашей методике была проведена 99 женщинам с острым и хроническим психоэмоциональным стрессом в период беременности (основная группа 2). Средний возраст матери при этом составил $28,2 \pm 0,5$ лет; средний возраст партнера — $31,1 \pm 0,6$ лет, что сопоставимо с данными других клинических групп (контрольная группа и основная группа 1). В зарегистрированном браке находились $75 \pm 4,3$ % супругов, $16,2 \pm 3,7$ % — в незарегистрированном браке, одиноких — $9,1 \pm 2,9$ %. В основном в группу 3 входили женщины с высшим образованием ($60,6 \pm 4,5$ %), у $11,1 \pm 3,2$ % образование было незаконченное высшее, у $22,2 \pm 4,2$ % — среднее специальное. Основные маркеры стресса у женщин: семейные конфликты, длительная работа с компьютером, первые нагрузки на работе или связанные с учебой, психотравмирующие потери, вынужденное переселение, невынашивание беременности, ятрогения — при этом у 66,7 % женщин причина хронического стресса была в сочетании факторов, а у 23,3 % на фоне хронического стресса в течение беременности был факт острого психоэмоционального стресса (аварии, пожары, психотравмирующие потери, семейные кризисы).

При данной беременности с учетом выявленных маркеров стресса был проведен комплексный психологический скрининг, при котором выявлен первый тип реагирования у 66,7 % и второй тип реагирования у 33,3 % пациенток.

Всем женщинам в процессе беременности проводилась комплексная схема профилактики перинатальной патологии по описанной методике. При этом в I триместре беременности в структуре осложнений превалировала угроза прерывания беременности ($48,9 \pm 5,0$ %), ранний токсикоз ($40,8 \pm 4,9$ %). Во II триместре угроза прерывания была зарегистрирована уже у $74,2 \pm 4,4$ %, причем в 36,8 % угроза прерывания, как это характерно для пациенток с хроническим психоэмоциональным стрессом, принимала перманентный характер. На этом фоне у 30,9 % беременных уже во II триместре выявлялись признаки хронической фетоплацентарной недостаточности (ХФПН). Но в отличие от женщин с хроническим стрессом, наблюдавшихся по традиционной схеме (основная группа 1), аномалии расположения плаценты выявлены в $2,1 \pm 1,4$ % (против $7,7 \pm 2,5$ %), а субкомпенсированная форма ХФПН с формированием синдрома задержки развития плода (СЗРП) диагностировалась всего у 2 пациенток (2,1 % против 6,1 % в основной группе 1). Как это характерно при стрессе, высока была частота гестозов, но у беременных, которым проводилось лечение по нашей схеме, гестозы протекали в отечной форме ($24,7 \pm$

$4,4$ % в основной группе 2 и $26,1 \pm 4,1$ % в основной группе 1. Отечно-протеинурические, отечно-гипертензионные гестозы выявлялись у женщин основной группы 2 достоверно реже, чем в группе 2 ($2,1 \pm 1,4$ % против $13,1 \pm 3,1$ %).

В III триместре благодаря поддерживающей терапии частота угрозы прерывания значительно снизилась — до $43,3 \pm 5,0$ % (в основной группе 1 — 59 %), а перманентный характер заболевания отмечен всего в 6,7 % случаев. При этом признаки ХФПН отмечены у $67,0 \pm 4,8$ % против $81,0 \pm 3,8$ % (основная группа 1), достоверно реже зарегистрированы суб- и декомпенсированные формы ХФПН ($8,2 \pm 2,7$ % против $19,0 \pm 3,8$ %). Формирование СЗРП выявлено всего у 5 женщин ($5,2 \pm 2,2$ %) против $13,3 \pm 3,3$ % (основная группа 1). Таким образом, комплексная профилактика перинатальной патологии приводила к снижению частоты угрозы прерывания, уменьшению степени тяжести выявленной ХФПН и степени тяжести гестозов.

Исходы беременности при проведении схемы комплексной профилактики и коррекции перинатальных осложнений при стрессе в период беременности также отличаются. У женщин, получавших лечение по предложенной схеме (основная группа 2), значительно снизилась частота невынашивания беременности (до 5,1 % против 22,1 % у пациенток основной группы 1). Частота запоздалых родов также уменьшилась (1 % против 4,4 %).

Как видно из табл. 1, при родоразрешении у женщин с хроническим стрессом, получавших комплексную профилактику перинатальной патологии, реже происходило преждевременное излитие околоплодных вод, средний срок родоразрешения достоверно больше, достоверно сократился объем кровопотери, длительность родов несколько уменьшилась. В целом путем операции кесарева сечения в основной группе 2, получавшей лечение по предлагаемым схемам, родоразрешены 18,5 % женщин (в плановом порядке — 11,3 %, в экстренном порядке — 7,2 %). При этом в группе не получавших лечение по нашим схемам (основная группа 1) частота оперативного родоразрешения 37,3 % (25,5 % — в плановом порядке, 11,8 % — в неотложном порядке). Достоверно сократилось число случаев преждевременной отслойки плаценты (4,6 % против 10,5 %) и длительного безводного промежутка (4,6 % против 15,7 %). В два раза реже регистрировалась в родах острая гипоксия плода. Таким образом, проведение комплексной профилактики и коррекции перинатальной патологии при стрессе в период гестации благоприятно сказывается и на течении родового акта.

Наиболее благоприятные результаты получены у женщин, получавших комплексную профилактику

Таблица 1

Особенности родового акта при стрессе в период беременности в зависимости от проведенного лечения

Особенности родоразрешения	Группы беременных					
	Контрольная (n=50)		Основная группа 1 (n=103)		Основная группа 2 (n=97)	
	n	Q ± q, %	n	Q ± q, %	n	Q ± q, %
Средний срок родоразрешения, нед	50	39,2 ± 0,1	103	37,7 ± 0,26*	97	39,1 ± 0,16**
Преждевременное излитие околоплодных вод	3	6,7 ± 3,7	17	21,8 ± 5,0*	7	8,1 ± 2,9**
Продолжительность безводного промежутка, мин	45	298,3 ± 28,7	72	524,1 ± 70,2*	81	330,1 ± 22,9**
Общая продолжительность родового акта, мин	44	359,2 ± 20,1	68	432,9 ± 23,6*	82	401,6 ± 18,7
Средний объем кровопотери в родах, мл	50	254,0 ± 27,5	102	408,8 ± 28,2*	96	271,4 ± 20,2**
Кесарево сечение плановое	5	10 ± 3,0	26	25,5 ± 4,3*	11	11,3 ± 3,2**
Кесарево сечение экстренное	2	4,0 ± 1,9	12	11,8 ± 3,2*	7	7,2 ± 2,6

* — разница статистически достоверна между контрольной группой и основными группами ($p < 0,05$).** — разница статистически достоверна между основными группами ($p < 0,05$).

и родоразрешавшихся в присутствии партнера, у которых отсутствуют такие серьезные осложнения, как острая гипоксия плода, преэклампсия, слабость родовой деятельности, глубокие разрывы слизистой влагалища, и более чем вдвое сократились случаи преждевременной отслойки плаценты.

Особенностью ведения родового акта является то, что в 34,9 % роды были программированные, проводилось родовозбуждение способом амниотомии или введением геля с простагландинами. Основным показанием к родовозбуждению был патологический прелиминарный период, характерный для пациенток с психоэмоциональным стрессом во время беременности. На втором месте в структуре показаний — прогрессирующее или длительное течение гестоза. При этом в качестве обезболивания в 6,9 % потребовалась длительная эпидуральная анестезия, в остальных случаях проводилось введение спазмолитиков; особых видов обезболивания не потребовалось. В качестве сти-

муляторов родовой деятельности у 25,7 % пациенток использовалось внутривенное капельное введение смеси Савицкого, однако дозы окситоцина в основном были минимальны — только одной пациентке потребовалось 7,5 ед. окситоцина. В среднем было введено 1,8 ед. окситоцина (100–200 мл смеси Савицкого) на одну женщину.

В табл. 2 и 3 представлены общие сведения и заболеваемость детей на первой неделе жизни. Как видно из таблиц, у новорожденных, матери которых получали комплексную профилактику перинатальной патологии (основная группа 2), выше средняя масса и длина, лучше оценки по шкале Апгар на первой и пятой минутах, частота перевода детей в детскую клинику для дальнейшего лечения и реабилитации достоверно не отличается от данного показателя в контрольной группе (дети от женщин без маркеров стресса) и в два раза ниже, чем в основной группе 1 (не получавшей лечение по предлагаемой схеме). Средний срок пребывания в родильном доме сократился

Таблица 2

Общие сведения о родившихся новорожденных

Общие сведения о новорожденных	Группы беременных					
	Контрольная (n=50)		Основная группа 1 (n=103)		Основная группа 2 (n=97)	
	n	Q ± q, %	n	Q ± q, %	n	Q ± q, %
Средняя масса тела новорожденного, г	50	3559,3 ± 61,5	106	3098,8 ± 56,8*	97	3395,9 ± 49,6**
Средний рост новорожденного, см	50	52,0 ± 0,3	106	49,9 ± 0,3*	97	51,3 ± 0,2**
Средняя оценка по Апгар на 1 мин, баллы	50	7,4 ± 0,1	102	6,49 ± 0,1*	96	7,27 ± 0,1**
Средняя оценка по Апгар на 5 мин, баллы	50	8,3 ± 0,1	101	7,36 ± 0,1*	96	8,22 ± 0,1**
Средний срок выписки ребенка, сут	41	5,85 ± 0,25	54	7,8 ± 0,2*	70	5,6 ± 0,1**
Переведены в детскую клинику, % к общему числу	8	15,7 ± 5,1	44	41,5 ± 4,8*	22	22,7 ± 4,3**

* — разница статистически достоверна между контрольной группой и основными группами ($p < 0,05$).** — разница статистически достоверна между основными группами ($p < 0,05$).

Таблица 3

Заболелания новорожденных на первой неделе жизни в зависимости от тактики ведения беременности у матерей

Диагноз ребенка	Группы беременных					
	Контрольная (n=50)		Основная группа 1 (n=106)		Основная группа 2 (n=97)	
	n	Q ± q, %	n	Q ± q, %	n	Q ± q, %
Недоношенность	1	1,96 ± 1,94	21	19,8 ± 3,9*	4	4,1 ± 2**
Переношенность	—	—	5	4,7 ± 2,1	1	1,03 ± 1,02
Здоров	19	37,3 ± 6,8	4	3,8 ± 1,9*	26	26,8 ± 4,5**
Физиологическая незрелость	3	5,9 ± 3,3	15	14,2 ± 3,4*	10	10,3 ± 3,1
Крупный плод	8	13,7 ± 4,8	6	5,7 ± 2,2*	7	7,2 ± 2,6
Гипербилирубинемия	5	9,8 ± 4,2	27	25,5 ± 4,2*	13	13,4 ± 3,5**
Внутриутробная инфекция	1	1,96 ± 1,94	24	22,6 ± 4,1*	6	6,2 ± 2,5**
Кардиореспираторный дистресс-синдром	—	—	8	7,5 ± 2,6*	1	1,03 ± 1,02
Гипотрофия	3	5,9 ± 3,2	10	9,4 ± 2,8	5	5,2 ± 2,2
Острая гипоксия легкой степени	1	1,96 ± 1,94	1	0,94 ± 0,93	4	4,1 ± 2,0
Хроническая гипоксия легкой степени	10	19,6 ± 5,6	9	8,5 ± 2,7	38	39,2 ± 4,9***
Хроническая гипоксия средней тяжести	1	1,96 ± 1,94	11	10,4 ± 2,9*	6	6,2 ± 2,4
Хроническая гипоксия тяжелой степени	—	—	2	1,9 ± 1,3	2	2,1 ± 1,4
Сочетанная гипоксия легкой степени	6	11,8 ± 4,5	24	22,6 ± 4,1*	6	6,2 ± 2,4**
Сочетанная гипоксия средней тяжести	3	5,9 ± 3,2	40	37,7 ± 4,7*	6	6,2 ± 2,4**
Сочетанная гипоксия тяжелой степени	—	—	10	9,4 ± 2,8*	1	1,03 ± 1,02

* — разница статистически достоверна между контрольной группой и основными группами ($p < 0,05$).** — разница статистически достоверна между основными группами ($p < 0,05$).

на 2 суток по сравнению с детьми от матерей основной группы 1.

Заболелаемость новорожденных также отличается между группами: частота рождения здоровых детей приближается к данному показателю в контрольной группе, в два раза снизилось число детей, страдающих патологическими гипербилирубинемиями. Значительно уменьшилось число детей с клиникой внутриутробной инфекции, гипотрофии плода. Изменилась частота и структура гипоксий новорожденных: у новорожденных от женщин со стрессом, наблюдавшихся по традиционной схеме (основная группа 1), частота выявления гипоксий 91,4 %, при этом преобладают гипоксии сочетанные, степень тяжести — средняя. У новорожденных от женщин со стрессом, наблюдавшихся по нашей схеме (основная группа 2), заболеваемость гипоксией — 65 %, при этом значительно сократилось число случаев сочетанной гипоксии, степень тяжести заболевания в основном была легкой.

Из представленных в табл. 4 данных видно, что при проведении комплексной профилактики и коррекции перинатальной патологии при стрессе в период беременности достигается экономический эффект: экономические затраты на одну беременную женщину, получавших лечение по разработанным схемам, на 3179,76 рубля меньше, чем при традиционном ведении женщин. Значительный экономический эффект связан также с

уменьшением материальных затрат на пребывание матери и новорожденного в родильном доме в среднем на 2 койко-дня и за счет сокращения числа новорожденных, потребовавших терапии в детской клинике (второй этап реабилитации) в два раза (22,7 % новорожденных против 41,5 % новорожденных от женщин со стрессом, не получавших профилактику и коррекцию перинатальной патологии по разработанным схемам).

При психоэмоциональном стрессе в период гестации следует проводить своевременную профилактику и коррекцию перинатальных осложнений. Патогенетически обосновано применение дифференцированной психотерапии, селативной терапии, антиоксидантной терапии, метаболических препаратов, перманентной токолитической терапии, курсов физиотерапии, а также родоразрешение в перинатальном центре с привлечением партнера. Данная технология позволяет в 2 раза снизить частоту тяжелых форм ХФПН, оперативного родоразрешения, преждевременной отслойки плаценты, в 2,5 раза частоту СЗРП, в три раза — длительного безводного промежутка, в 4,5 раза — невынашивания беременности; а также улучшить перинатальные исходы: увеличить частоту рождения детей условно-здоровых в 7 раз (26,8 % против 3,8 %). Получен также экономический эффект за счет снижения частоты и степени тяжести перинатальной патологии — экономия средств составляет в среднем 3179,76 руб. на одну беременную.

Таблица 4

Расчет экономического эффекта в результате снижения частоты осложнений беременности и родов у женщин с психоэмоциональным стрессом в период беременности, получавших комплексную профилактику и коррекцию перинатальной патологии

Нозологические формы	Частота осложнений на 100 беременных		Средние сроки лечения (к/дней)	Стоимость 1 койко-дня в рублях	Стоимость лечения в стационаре (руб.) на 100 беременных	
	Основная группа 2	Основная группа 1			Основная группа 2	Основная группа 1
Гестоз средней степени тяжести	2,1	13,1	10	305	6405	39955
Угроза прерывания	43,3	59	14	277	167917,4	228802
Преждевременные роды	4,1	15,9	14	252	14464,8	59095,2
Непрогрессирующая отслойка плаценты	4,6	10,5	14	355	22862	52185
Плацентарная недостаточность	67	81	15	305	306525	370575
Оперативные роды	18,5	37,3	10	277	51245	103321
Привычный выкидыш	1	6,2	14	277	3878	24043,6
Запоздалые роды	1	4,4	16	277	4432	17728
Итого:					577729,2	895704,8
Разница — 317975,6						
На 1 женщину 3179,76 руб.						

Литература

1. *Абрамченко В. В.* Психосоматическое акушерство. — СПб.: Сотис, 2001. — 311 с.
2. *Аракелов Г. Г.* Стресс и его механизмы//Вести. Моск. ун-та. Сер. 14. Психология, 1995. — № 4. — С. 45–54.
3. *Беженарь В. Ф.* Особенности комплексного воздействия неблагоприятных эколого-профессиональных факторов на репродуктивное здоровье женщин: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — СПб., 2002. — 34 с.
4. *Воронкова Л. Б.* Предиспозиции нервно-психических расстройств у детей, связанные с острым стрессовым воздействием на их матерей в течение беременности и родов//Матер. конф. по перинат. психол. — СПб., 2002. — С. 122–123.
5. *Жаркин А. Ф., Деббаби Салах, Фофанов С. И.* Влияние акупунктурной профилактики на психоэмоциональное состояние беременных групп высокого риска//Современные проблемы диагностики и лечения нарушений репродуктивного здоровья женщины: Сб. труд. I Северо-Кавказского съезда акуш.-гинеко. — Ростов-на-Дону, 1994. — С. 265.
6. *Мальгина Г. Б., Ветчинина Е. Г.* Программа психологического тестирования беременных женщин при остром и хроническом психоэмоциональном стрессе. — Пособие для врачей//Актуальные проблемы репродуктологии семьи. — Сборник методических рекомендаций и пособий для врачей. — Т. 2. Екатеринбург, 1998. — С. 12–65.
7. *Попов А. Д.* Адаптивные реакции при беременности у женщин с нейроэндокринными синдромами. Клинические аспекты. — Пермь: Звезда, 2000. — 128 с.
8. *Сецадович Б. М.* Немедикаментозные методы профилактики и лечения плацентарной недостаточности при угрозе прерывания беременности: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ашгабат, 1994. — 21 с.
9. *Серов В. Н., Пасман Н. М., Бородин Ю. И., Бурухина А. И.* Гестоз — болезнь адаптации. Новосибирск: РИПЭЛ плюс, 2001. — 218 с.
10. *Способ лечения угрозы прерывания беременности/Мальгина Г. Б., Пронина Т. А., Башмакова Н. В. и др.* Патент на изобретение РФ № 2170596 от 20.07.2001.
11. *Способ лечения хронической фетоплацентарной недостаточности/Т. А. Пронина, Н. В. Башмакова, Г. Б. Мальгина Г. Б. и др.* — Патент РФ на изобретение № 2123363 от 20.12.98.
12. *Судаков К. В.* Стресс как экологическая проблема научно-технического прогресса//Физиология человека. — 1996. — Т. 22. — № 4. — С. 73–78.
13. *Castellino R.* The Stress Matrix: Implications for Prenatal and Birth Therapy//APPPAH Journal. — 2000. — Vol. 15 (1). — P. 31–62.
14. *De Leon Crowhurst M.* Early music stimulation//Perinatal psychology and medicine psychosomatic disorders in obstetrics, gynecology, pediatrics and therapy. Part II. — Ivanovo, 2001. — P. 78–86.
15. *Lazarus R. S.* From psychological stress to the emotions: A history of changing gutlooks//Annual Review of Psychology. — 1993. — Vol. 44. — P. 1–21.

EFFICIENCY OF REALIZATION OF COMPLEX PREVENTIVE MAINTENANCE AND CORRECTIONS OF THE PERINATAL PATHOLOGY AT PSYCHO EMOTIONAL STRESS DURING PREGNANCY

Malgina G. B., Abramchenko V. V.

■ **The summary:** The scheme of the complex prophylactics and correction of the perinatal pathology at psychoemotional stress during the pregnancy is presented. Differential psychotherapy, sedative therapy, antioxidant therapy, metabolic therapy, permanent tocolytic therapy, physiotherapy (electrical therapy by interferential currents, electrophoresis of heparine by sinusoidal modulated electrical current) and delivery in perinatal center in the presense of the partner are described and explained from the pathogenetic's point of view. The present technology will allow to improve the perinatal outcome and to perform the prophylactics of the following perinatal pathology: severe placental insufficiency, the fetal hypotrophy and premature delivery.

■ **Key words:** pregnancy, stress, perinatal pathology, psychotherapy, antioxidants, physiotherapy, fetus, newborn

О. В. Сивочалова,
Л. А. Дуева, Г. В. Голованева

Научно-исследовательский институт
медицины труда РАМН, Москва

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ВЛИЯНИЯ ТЕХНОГЕННЫХ НАГРУЗОК ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ НА ЗДОРОВЬЕ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН И ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ

■ Представлены результаты изучения влияния техногенных нагрузок окружающей среды на иммунную систему женщин в последнем триместре беременности, проживающих в экологически различных городских районах. Установлено, что вклад техногенных нагрузок проявляется в снижении концентрации в сыворотке крови иммуноглобулинов класса G (IgG), в повышении циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) и иммуноглобулинов класса E (IgE). Существенным риском для здоровья беременных женщин являются сочетанные сдвиги гуморального иммунитета и поливалентной реакции антителообразования на техногенные химические загрязнители окружающей среды.

Выявлены высоко достоверные корреляционные связи нарушений иммунной системы у женщин в последнем триместре беременности с патологией новорожденных и в первый год жизни детей: перинатальными энцефалопатиями, врожденными пороками развития, железодефицитной анемией и частотой простудных заболеваний.

На основании исследований предложен информативный методический комплекс для включения в мониторинг за состоянием здоровья женщин репродуктивного возраста с целью своевременного выявления риска развития патологии беременности и нарушения здоровья родившихся детей.

■ **Ключевые слова:** техногенные нагрузки, риск для репродуктивного здоровья, осложнения беременности, новорожденные, дети первого года жизни, мониторинг, гуморальный иммунитет, специфические маркеры воздействия, антигаптенные антитела, иммуноглобулины, циркулирующие иммунные комплексы

Изучение влияния техногенной нагрузки на репродуктивное здоровье женщин и здоровье их потомства в настоящее время приобретает особую значимость, так как именно беременные женщины, новорожденные и дети раннего возраста относятся к той части населения, здоровье которой в первую очередь и наиболее чувствительно реагирует на неблагоприятные изменения окружающей среды. В этой связи разработка иммунологических критериев для выявления влияния техногенных нагрузок окружающей среды на развитие патологии беременности, частоты нарушений здоровья детей имеет большое медико-социальное значение. Наличие этих критериев позволит разрабатывать целенаправленные профилактические мероприятия по охране здоровья наиболее уязвимой части населения.

В нашей стране проблема репродуктивной функции женского организма в современных экологических условиях, в том числе промышленного химического прессинга, до настоящего времени решалась преимущественно на основании производственных исследований, включая иммунологическое обследование работающих женщин. На примере ряда производств, характеризующихся преимущественным риском химического загрязнения рабочей зоны, показана связь патологии беременности с такими нарушениями иммунного статуса женщин, как супрессия клеточного звена иммунитета, дисбаланс основных классов иммуноглобулинов и интерферона [8], появление патологических иммунных комплексов [4]. Доказано иммуносупрессивное влияние профессиональных факторов на глубокую микрофлору кожи и концентрацию сывороточного иммуноглобулина A на фоне активации системы комплемента, а также развитие аутоиммунных процессов с повышением циркулирующих иммунных комплексов и средних молекул [9].

Внимание к состоянию иммунной системы женщин, работающих в различных производствах, связано с тем, что иммунная система рассматривается в настоящее время как одна из ведущих систем гомеостаза и как ключевой механизм нарушения здоровья человека в условиях воздействия неблагоприятных факторов окружающей среды [7, 11]. С угрожающей экологической ситуацией во многих промышленных регионах страны педиатры связывают повышенную заболеваемость детского населения, безудержное нарастание аллергизации и появление новых болезней века — например, металлоаллергозов, сульфитной астмы и др. [1, 5, 17]. На основании проведенного нами ранее [3] клинко-иммунологического обследования детей с бронхиальной астмой, проживающих в промышленных регионах России, показана патогенетическая значимость сенсибилизации к химическим аллергенам, как антропогенным факторам, в формировании аллергических заболеваний уже в детском возрасте и разработаны иммунологические критерии их специфической диагностики.

Разработке мер профилактики развития вторичных иммунодефицитов и аллергических заболеваний при воздействии химических факторов окружающей среды посвящен ряд документов и публикаций отечественных и зарубежных авторов [12–16, 18].

Цель работы

Цель данной работы — обоснование иммунологических показателей оценки влияния техногенных нагрузок (преимущественно в виде химического загрязнения окружающей среды) на иммунную систему беременных женщин как факторов риска для их репродуктивного здоровья и здоровья их детей для включения в систему мониторинга.

Материалы и методы исследования

Обследовано 106 беременных женщин в последнем триместре беременности, проживающих в двух районах Москвы: в промышленно загрязненном — 55 человек (группа А) и в условно чистом — 51 женщина (группа В). Материалы Госсанэпиднадзора свидетельствуют о существенном различии техногенной нагрузки на окружающую среду в этих районах города.

Оценку состояния здоровья беременных женщин, новорожденных и детей на протяжении первого года жизни осуществляли по данным индивидуальных и обменных карт, карт развития ребенка и путем интервьюирования матерей родившихся детей.

Иммунологическое обследование беременных женщин включало определение в сыворотке крови концентрации основных классов иммуноглобулинов (IgA, M, G) и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), характеризующих антиинфекционную и аутоиммунную резистентность организма.

Риск аллергии организма оценивали по уровню общего иммуноглобулина Е (IgE), выявляемого в тест-системе иммуноферментного анализа. В качестве специфических маркеров воздействия на бере-

менных в III триместре широко распространенных химических загрязнителей окружающей среды (гап-тенов) определяли титр антигаптенных антител к формальдегиду, никелю и свинцу в микроварианте реакции связывания комплемента (РСК). Результаты исследований анализировали в зависимости от степени антропогенной нагрузки и акушерского статуса обследованных женщин.

Для обработки результатов использовали методы анализа таблиц сопряженности 2×2 , $K \times 2$, $2 \times K$ и $C \times R$. Для проверки достоверности связи использовали такие статистические критерии, как точный критерий Фишера, показатели соответствия χ^2 и χ^2 с поправкой. Статистически значимыми считали результаты при $p < 0,05$ и $p < 0,01$. С помощью корреляционного анализа (коэффициент корреляций Спирмена) выявляли связи нарушений здоровья рожденных детей в течение первого года жизни с выявленными изменениями показателей гуморального иммунитета у женщин в последнем триместре беременности.

Результаты

На основании иммунологического обследования беременных женщин изменения гуморального иммунитета обнаружены у 73 из 106 человек, т. е. у 68,8 % лиц (табл. 1). Частота изменений показателей гуморального иммунитета у женщин, проживающих в разных экологических условиях, различалась незначительно: у $74,5 \pm 5,8$ % и $63,6 \pm 6,7$ % лиц в группах А и В соответственно. Однако у лиц группы А уровень общего IgE имел тенденцию к более значительному повышению: 156 ± 59 нг/мл при 111 ± 31 в группе В (верхняя граница нормальных значений 125 нг/мл).

Таблица 1

Показатели гуморального иммунитета у беременных женщин

Показатели гуморального иммунитета	N = 106	Группа А N = 55	Группа В N = 51
Всего лиц с измененными показателями: %	$68,9 \pm 6,2$	$63,6 \pm 6,7$	$74,5 \pm 5,8$
чел.	73	35	38
IgG (M $\pm$ m, г/л), доля лиц со снижением (%)	$9,54 \pm 0,35$ 31,1	$9,47 \pm 0,33$ 29,1	$9,62 \pm 0,59$ 33,3
IgM (M $\pm$ m, г/л), доля лиц с повышением (%)	$2,39 \pm 0,07$ 23,6	$2,42 \pm 0,10$ 29,1	$2,37 \pm 0,09$ 17,6
IgA (M $\pm$ m, г/л), доля лиц со снижением (%)	$2,08 \pm 0,09$ 8,5	$2,02 \pm 0,15$ 9,1	$2,13 \pm 0,14$ 7,8
Циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) (M $\pm$ m, ЕД), доля лиц с повышением (%)	$9,34 \pm 0,63$ 27,3	$9,52 \pm 0,93$ 27,4	$9,15 \pm 0,58$ 27,3
Общие IgE (M $\pm$ m, нг/мл), доля лиц с повышением (%)	140 ± 38 29,2	156 ± 59 30,9	111 ± 31 27,4

Среди измененных показателей гуморального иммунитета преобладавало снижение IgG (у 31 % женщин), причем у ряда обследованных имел место глубокий дефицит этого класса иммуноглобулинов: концентрация снижена почти в 2 раза по отношению к нижней границе нормы. Поскольку IgG являются основными для реализации антиинфекционного иммунитета, их снижение свидетельствует об ослаблении резистентности организма беременных женщин. В этой связи не исключен дефицит этого важного класса иммуноглобулинов также и у новорожденных, поскольку именно IgG являются антителами, которые передаются от матери плоду путем активного плацентарного транспорта [6, 10].

Изменения иммуноглобулинов при одновременном повышении циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) обнаружены у 27,3 % беременных женщин из загрязненного района проживания (группа А) и у 23,5 % лиц из условно чистого района (группа В). Всего повышение ЦИК отмечено у 29 % обследованных, причем у всех лиц — в сочетании с одновременным повышением общего Ig E. Поскольку синтез Ig E может возрастать у беременной при наличии аллергологического анамнеза [6, 10], особенно внимания требуют случаи повышения Ig E у женщин именно в последнем триместре беременности, так как повышается риск развития аллергических заболеваний у будущего ребенка.

Определение гуморальных антигипертензивных антител к формальдегиду, никелю и свинцу выявило их повышенную продукцию у половины обследованных женщин ($51,0 \pm 4,9$ %): в том числе у $54,2 \pm 6,8$ % и $47,1 \pm 7,1$ % лиц в группах А и В соответственно (табл. 2). При этом установлены статистически достоверные различия в сравниваемых группах по частоте поливалентных реакций ($25,3 \pm 5,9$ % лиц в группе

А и $12,1 \pm 4,6$ % в группе В, $p < 0,05$), а также тенденция к более частому выявлению антигипертензивных антител в высоких титрах в группе А ($29,1 \pm 6,1$ % и $20,44 \pm 5,6$ % соответственно).

Анализ результатов определения антигипертензивных антител к каждому из загрязнителей показал наиболее отчетливые различия ($p < 0,01$) по антителам к никелю: у 20,0 % и 4,0 % лиц в группах А и В, причем различия проявились, начиная с низкого титра РСК (с 1:20). В обеих группах выявлена высокая частота и в наиболее высоких титрах антител к формальдегиду (у 37,0 % обследованных), что связано с его широкой распространенностью в окружающей среде. Статистически значимые различия проявились также и по титру антител к свинцу ($p < 0,05$) как техногенному загрязнителю окружающей среды (всего выявлены у 29,1 % и 20,0 % лиц).

Если формальдегид и никель, являясь сенсибилизаторами, представляют риск для аллергизации организма, то свинец, как тяжелый металл, может вносить существенный вклад в развитие вторичных иммунодефицитных состояний. В целом, продукция антигипертензивных антител, даже как защитная реакция (в низких титрах), истощает иммунные резервы организма, поскольку требует переключения процессов антителообразования за счет снижения основных классов иммуноглобулинов. Именно с реакциями иммунной системы на промышленные химические загрязнители окружающей среды может быть связан выявленный дефицит IgG, крайне неблагоприятный как для организма беременных женщин, так и для детей первого года жизни в плане снижения антиинфекционной защиты. В дальнейшем исследовании это было подтверждено повышенными показателями заболеваемости детей первого года жизни.

Таблица 2

Частота выявления и титры антигипертензивных антител к техногенным химическим загрязнителям окружающей среды

Показатели	Всего N = 106		Группа А N = 55		Группа В N = 51	
	%	чел.	%	чел.	%	чел.
Всего лиц с положительными РСК	$51,0 \pm 4,9$	54	$54,2 \pm 6,8$	30	$47,1 \pm 7,1$	24
Частота поливалентных реакций	$19,2 \pm 3,8$	20	$25,3 \pm 5,9^*$	14	$12,1 \pm 4,6$	6
Частота высоких титров РСК	$24,5 \pm 4,2$	26	$29,1 \pm 6,1$	16	$20,4 \pm 5,6$	10
Никель						
Log титра антител ($M \pm m$)	$1,14 \pm 0,12$		$1,48 \pm 0,18^{**}$		$1,14 \pm 0,12$	
Частота положительной РСК	$12,2 \pm 3,2$	13	$20,0 \pm 5,4^{**}$	11	$4,0 \pm 2,7$	2
Свинец						
Log титра антител ($M \pm m$)	$1,55 \pm 0,12$		$1,86 \pm 0,18^*$		$1,32 \pm 0,16$	
Частота положительной РСК	$24,5 \pm 8,6$	26	$29,1 \pm 7,3$	16	$20,0 \pm 5,6$	10
Формальдегид						
Log титра антител ($M \pm m$)	$2,37 \pm 0,12$		$2,39 \pm 0,18$		$2,49 \pm 0,19$	
Частота положительной РСК	$37,0 \pm 4,7$	39	$36,4 \pm 6,5$	20	$37,2 \pm 6,8$	19

* — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$.

Отчетливые различия в сравниваемых группах, связанные с техногенной нагрузкой района проживания беременных женщин, проявились по частоте сочетанных, то есть наиболее неблагоприятных изменений нескольких показателей гуморального иммунитета, включая реакции на промышленные химические загрязнители. Если в условно чистом районе (группа В) подобные изменения были обнаружены у $31,4 \pm 6,5 \%$ женщин, то в промышленно загрязненном районе (группа А) они наблюдались почти у половины обследованных (у $47,2 \pm 6,7 \%$).

Состояние соматического здоровья женщин, осложнения беременности и соответствующие иммунологические сдвиги, выявленные в последнем триместре, оказали отрицательное влияние на состояние детей при рождении и формировании их здоровья в первый год жизни. Так, диагноз хронической внутриутробной гипоксии плода достоверно чаще был установлен новорожденным из экологически неблагополучного района — $20,3 \pm 2,9$ на 100 детей против $12,4 \pm 1,8$ из условно чистого района ($p < 0,05$). При этом в промышленно загрязненном районе с низкой оценкой по шкале Апгар (6 баллов и ниже) родился каждый шестой ребенок ($15,6 \pm 2,6$) при $5,3 \pm 1,2$ в условно чистом районе ($p < 0,05$). Соответственно, у новорожденных этой группы чаще наблюдались нарушения мозгового кровообращения гипоксического генеза, а последующий диагноз гипертензионно-гидроцефального синдрома выставлялся в три раза чаще, чем детям из условно чистого района.

Выявлена зависимость между развитием ряда заболеваний у новорожденных и детей первого года жизни и состоянием гуморального иммунитета женщин в последнем триместре беременности. Обращает на себя внимание достоверная связь ($p < 0,05$) между снижением показателя IgG у беременных и наличием железодефицитной анемии у детей первого года жизни. Это согласуется с данными последних лет о взаимном влиянии системы иммунитета и клеток эритрона через их общего предшественника — стволовую клетку [2]. Поскольку дефицит железа у матери во время беременности является одним из основных факторов, способствующих нарушению депонирования железа у плода, обращает внимание то, что у матерей и детей, проживающих в промышленно загрязненном районе, частота железодефицитной анемии наблюдалась в два раза чаще, чем в условно чистом: $88,5 \pm 2,3$ против $36,9 \pm 2,7$ на 100 детей соответственно. Кроме того, прослеживалась корреляционная связь снижения IgG у женщин с экссудативно-катаральными диатезами и простудными заболеваниями у детей первого года жизни ($p = 0,063$ и $0,091$). Низкие уровни содержания IgG у матери обусловили высокие показате-

тели заболеваемости детей первого года жизни, что связано с ведущей ролью материнских иммуноглобулинов класса G в состоянии иммунитета новорожденных.

Установлена связь ($p = 0,036$) перинатальных энцефалопатий гипоксического генеза с уровнем ЦИК матери в последнем триместре. По-видимому, это связано с повышенным образованием патологических иммунных комплексов при воздействии неблагоприятных условий окружающей среды, которые откладываясь в сосудах плаценты, приводят к нарушению ее структуры и функции, в частности, дыхательной, что приводит к внутриутробной гипоксии плода [4]. В нашем исследовании это подтверждено высокими показателями частоты перинатальной энцефалопатии, связанной с гипоксией плода.

Достоверная корреляционная связь ($p < 0,01$) установлена между повышением ЦИК у женщин в последнем триместре беременности и заболеваниями опорно-двигательного аппарата у детей.

Нельзя не учитывать также, что все случаи повышения ЦИК в крови беременных женщин сочетались с одновременным повышением общего IgE, что усугубляет риск развития у детей первого года жизни весьма частых в настоящее время заболеваний с аллергическими механизмами патогенеза [1].

Впервые установлены взаимосвязи развития ряда заболеваний у новорожденных и детей первого года жизни с реакциями материнского организма на промышленные химические загрязнители окружающей среды, и в первую очередь с реакциями на никель. Так, при повышении титров антител к никелю у беременных наблюдался достоверный рост частоты простудных заболеваний детей первого года жизни ($p < 0,01$) и частоты перинатальных энцефалопатий ($p < 0,05$). Воздействие формальдегида, как «вездесущего» техногенного загрязнителя, на женщин во время беременности проявилось в высокой частоте простудных и грибковых заболеваний детей первого года жизни, а также повышенных показателей врожденных пороков развития ($p = 0,083$ и $0,089$). Свинец, являющийся экологическим фактором иммунодефицитов человека, проявил свое влияние через организм матери на частоту детских инфекций ($p = 0,069$).

Таким образом, на основании результатов исследований обоснованы иммунологические показатели риска для репродуктивного здоровья женщин и здоровья их детей. К ним относятся:

- снижение в крови концентрации IgG;
- повышение ЦИК в комплексе с повышением общего IgE;
- наличие антигаптенных антител к техногенным загрязнителям окружающей среды.

Показано, что специфическими маркерами воздействия на организм факторов промышленной экологии являлись антигаптенные антитела к широко распространенным химическим загрязнителям окружающей среды — формальдегиду, никелю и свинцу. Отмечено превалирование специфических маркеров у женщин, проживающих в промышленно загрязненном районе Москвы, при достоверных различиях ($p < 0,01$) в отношении никеля и его компаундов.

Наиболее серьезными нарушениями иммунного гомеостаза являются сочетанные сдвиги гуморального иммунитета и поливалентные реакции антителообразования на техногенные загрязнители. Нарушения иммунного статуса, конечно, не ограничиваются только показателями гуморального иммунитета. Но именно данный комплекс показателей является достаточно информативным и, что крайне важно, методически доступным для массовых иммунологических обследований женщин репродуктивного возраста, особенно в период беременности. Все это позволяет рекомендовать предложенные иммунологические показатели, наряду с другими, для включения в систему социально-гигиенического мониторинга, в Приказы Минздрава России, направленные на охрану материнства и детства (в частности, при пересмотре приказа № 430), а также методические документы профилактической направленности.

Литература

1. Вельтищев Ю. В. Проблема экпатологии детского возраста — иммунологические аспекты//Педиатрия. — 1991. — № 12. — С. 74–80.
2. Владимирская Е. Б., Орловская И. А. Межклеточные взаимодействия в системе стволовых кроветворных клеток//2-й Съезд иммунологов России. — Сочи. — 1999. — С. 1–4.
3. Дудева Л. А., Мизерницкий Ю. Л. Сенсibilизация к промышленным химическим аллергенам при бронхиальной астме у детей в условиях загрязнения окружающей среды//Медицина труда и пром. экология. — 1997. — № 2. — С. 41–44.
4. Зубжизская Л. Б., Кошелева Н. Г. Экологически зависимые нарушения репродуктивной функции женщин и их биологическая индикация//Съезд Росс. Ассоциации специалистов перинатальной медицины. Суздаль. — 1995. — С. 151.
5. Мизерницкий Ю. Л. Клинико-патогенетическое значение экологических факторов при бронхиальной астме у детей//Пульмонология. Резюме междунар. Конгресса Interasthma 98. — 1998. — Т. 11. — С. 116.
6. Новиков Д. К., Генералов И. И., Железняк Н. В., Окулич В. В. Медицинская иммунология. — Минск-Витебск. — 1998. — 247 с.
7. Петров Р. В., Хаитов Р. М., Пинегин Б. В. и др. Оценка иммунного статуса человека при массовых обследованиях//Иммунология. — 1992. — № 6. — С. 51–62.
8. Рехвиашвили В. А. Иммунологические аспекты взаимоотношений матери и плода в условиях промышленной экологии//Материалы 11 съезда акушеров и гинекологов Грузии. Тбилиси, 1985 — Т. 11. — С. 94–96.
9. Сивочалова О. В., Злобина Н. С., Малышева З. В. и др. Особенности течения беременности у женщин-тепличниц//Сб. Гигиена труда и профзаболевания. — РМИ, МЗ Латв. ССР. — 1987. — С. 257–261.
10. Стефани Д. В., Вельтищев Ю. Е. Иммунология и иммунопатология детского возраста. М.: Медицина, 1996. — 384 с.
11. Хаитов Р. М., Пинегин Б. В., Истамов Х. И. Экологическая иммунология. М.: ВНИРО. — 1995. — 219 с.
12. Allergic Hypersensitivities Induced by Chemicals. Recommendation for Prevention. Edited by Vos J.G., Younes M., Smith E. — WHO: Geneva, Switzerland, 1996. — 348 p.
13. Dujeva L. A., Sivochalova O. V. Specific Immunological Markers of Nickel and Its Compounds as Indices of Human Health Disorders. In: Sixth Intern. Nickel Conference. Murmansk, Kola Peninsula, Russia, 2002. — P. 99.
14. Golovaneva G. V. Immunity Indices of Pregnant Women and Health Status of Newborns and Infants in the First Year of Life. In: Sixth Intern. Nickel Conference. Murmansk, Kola Peninsula, Russia, 2002. — P. 98.
15. International programme of chemical safety. Environmental health criteria. Scientific principals and methods for assessing allergic hypersensitization associated with exposure to chemicals. — WHO: Geneva, Switzerland. — 1997. — 382 p.
16. Kimber I. Chemical — Induced Hypersensitivity. — In: Exper. Immun. — Edit. Smidowicz R. J., Holsapple M. P. — Boca Raton, New York, London, Tokyo. — 1996. — P. 391–417.
17. Mizeritsky Yu. L., Dujeva L. A. Sensibilization to Industrial Chemical Allergens in Children with Bronchial Asthma. In XXII Int. Congress of Pediatrics, Amsterdam 9–14 aug. — 1998. — P. 506.
18. XIX-th Congress of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Abstract Book. Lisbon, Portugal. 2000. — In: Europ. J. of Allergy and Clin. Immunol., Suppl. 63. — 2000. — Vol. 55.

ENVIRONMENTAL POLLUTION, IMMUNOLOGY RESEARCHES, HUMORAL IMMUNITY, IMMUNOLOGICAL INDICES OF RISK, PREGNANT WOMEN, NEW-BORN, CHILDREN OF THE FIRST YEAR OF AGE

Sivochalova O. V., Dujeva L. A., Golovaneva G. V.

■ **The summary:** Pregnant women in last trimester of pregnancy living in 2 districts of Moscow were clinically examined. The immunology researches show that 69 % of all pregnant have the changes in humoral immunity: decrease of IgG, increase of IgM, CIC, and IgE.

It was also found that somatic health of women, pregnancy complications and corresponding immunological changes found in last trimester of pregnancy negatively influenced on health of new-born and formation of health during first year of age. So diagnosis of intrauterine fetus hypoxia, low Apgar score (6 points and lower), brain circulation disorders of hypoxia genesis diagnosis of hypertensional syndrome was significantly more frequent between new-born of ecologically polluted district.

The study conducted permitted to substantiate the immunological indices of risk for reproductive health of women and health of their offspring. These are: a) decrease of IgG concentration in blood, b) increase of CIC along with rise of overall IgE, c) presence of antihapten antibodies to environmental pollutants. These indices are recommended for inclusion in social and hygienic monitoring, ordinances of Health Ministry in the sphere of maternity and childhood protection.

■ **Key words:** pregnant women, immunology researches, environmental

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

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

НАРУШЕНИЕ ГИПОТАЛАМИЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИИ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ НЕЙРОТОКСИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ И МЕЛАТОНИНА*

■ В настоящее время интенсивно изучаются механизмы регуляции репродукции, обуславливающие передачу сигнала от супрахиазматических ядер к преоптической области и срединному возвышению гипоталамуса, в которых осуществляется синтез и секреция гонадолиберина. Как установлено в экспериментах на самках крыс, важная роль в этих процессах принадлежит биогенным аминам и опиоидам гипоталамуса, которые имеют характерные суточные ритмы, исчезающие при старении и утрате репродуктивной функции. Проведенными нами экспериментами обнаружено, что в преоптической области, срединном возвышении и супрахиазматических ядрах гипоталамуса половозрелых самок крыс наблюдается суточная динамика биогенных аминов, нарушающаяся под влиянием нейротоксических соединений — толуола и 1, 2-диметилгидразина. Попытка использовать для синхронизации нарушенных биоритмов экзогенный мелатонин оказалась безуспешной, поскольку он сам по себе вызывал нарушения суточной динамики исследуемых показателей. На основе проведенных исследований и анализа литературных данных выдвигается гипотеза о роли имеющих противоположную направленность суточных ритмов этих нейромедиаторов в формировании проэстрального пика секреции гонадолиберина. Нарушение суточных ритмов исследуемых показателей под влиянием экзогенного мелатонина объясняется с позиций проявления побочных эффектов элифизарного гормона при превышении его физиологического уровня.

■ **Ключевые слова:** гипоталамус, суточные ритмы, гонадолиберин, биогенные амины, нейротоксические соединения, репродуктивная функция

Загрязнение окружающей среды принимает все большие размеры в масштабах всей планеты. Нарушение экологических условий при этом заключается в появлении факторов, характеризующихся малой интенсивностью и большой длительностью воздействия, неблагоприятно влияющих на многие функции организма. Репродуктивная система является одной из наиболее чувствительных систем организма, реагирующих на загрязнение окружающей среды. Установлено, что экологически вредные факторы независимо от их природы вызывают сходные нарушения функционирования репродуктивной системы женского организма. Учитывая это, Э. К. Айламазян и соавт. [2] предлагают использовать показатели состояния репродуктивной системы женщин при оценке экологической ситуации в том или ином регионе. Проведенные нами исследования указывают на определенную неспецифичность ее реакции на присутствие в качестве загрязнителей различных химических соединений и физических факторов (бензола, толуола, стирола, формальдегида, диоксана, свинца, электромагнитных полей и др.). Это свидетельствует о нарушении центральных механизмов регуляции репродуктивной функции под воздействием неблагоприятных факторов внешней среды независимо от их природы.

Многочисленными клиническими наблюдениями установлено, что нарушения репродуктивной системы организма, вызванные воздействием неблагоприятных факторов внешней среды на женский организм вне беременности, обусловлены дисфункцией гипоталамо-гипофизарно-гонадных отношений [1, 2].

Экспериментальные исследования, выполненные в лаборатории перинатальной биохимии НИИ АГ им. Д. О. Отта РАМН, показали, что одной из наиболее ранних и выраженных реакций репродуктивной системы при хроническом влиянии ряда неблагоприятных факторов внешней среды является нарушение суточных ритмов секреции гонадолиберина, а также контролирующего его секрецию нейромедиаторов в гипоталамусе [3, 5, 8].

У человека изучено более 900 физиологических функций, проявляющих суточную активность. В естественных условиях эти ритмы приурочены к 24-часовому периоду, так как они тесно связаны с внешними геофизическими циклами. Однако, если устранить влияние режима естественного освещения и, по возможности, других факторов внешней среды, таких как температура, влажность и т. п., часть суточных ритмов исчезает. Другие же ритмы, называемые циркадианными, проявляют свою уникальную способность сохраняться в течение неограниченно долгого времени. Величина периода циркадианных ритмов редко выходит за пределы 20–28 часов, поэтому они также называются околосуточными ритмами.

Центральными биологическими часами, осуществляющими контроль над циркадианными ритмами организма млекопитающих,

* Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ 00-44-48967.

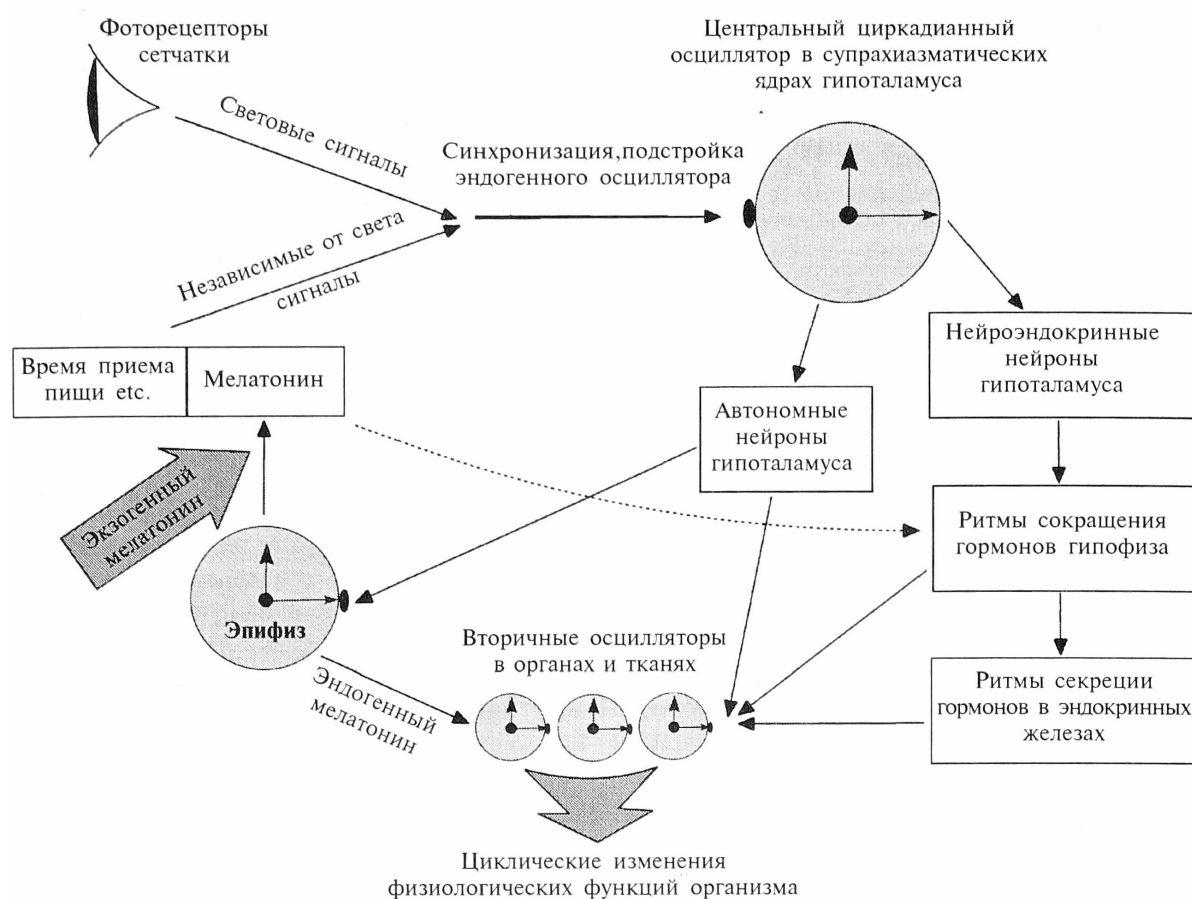


Рис. 1. Схема регуляции циркадианных ритмов у млекопитающих

являются супрахиазматические ядра гипоталамуса (рис. 1). В этих структурах обнаружены эндогенные, обусловленные генетическими механизмами, суточные изменения ряда показателей (уровень нейромедиаторов, электрическая и метаболическая активность нейронов) [24]. Поскольку эндогенные ритмы в СХЯ протекают с периодом, несколько отличающимся от 24 часов (либо большим, либо меньшим этого значения в зависимости от вида животных), требуется ежедневная синхронизация, подстройка биологических часов в соответствии с 24-часовым геофизическим дневным циклом. Основным стимулом, позволяющим осуществить такую подстройку, является уровень освещенности. Цикл свет/темнота вызывает сдвиг фазы циркадианного осциллятора в СХЯ таким образом, что генерируемые им колебания синхронизируются с циклом освещения. Вместе с тем в качестве синхронизаторов могут выступать и независимые от света сигналы, в частности, прием пищи и воды в определенное время суток. Синхронизацию суточных ритмов животных, находящихся в условиях постоянной темноты, вызывает также и ежедневное введение им гормона эпифиза мелатонина [17]. Синхронизирующее действие этого гормона проявляется только

при введении его в строго ограниченный период времени, соответствующий позднему вечернему и раннему ночным часам. В этот период времени в супрахиазматических ядрах наблюдается повышение плотности рецепторов мелатонина, через которые гормон и осуществляет подстройку ритмов циркадианного осциллятора.

Суточные колебания, генерируемые в супрахиазматических ядрах, передаются к другим органам и тканям, вызывая в них ритмические процессы, за счет интеграции которых осуществляется формирование суточных ритмов различных физиологических функций на уровне целого организма. Ранее в качестве основного передатчика суточных ритмов от супрахиазматических ядер к органам-мишеням рассматривался гормон эпифиза мелатонин [9]. Уровень синтеза и секреции этого гормона в эпифизе находится под контролем супрахиазматических ядер и имеет четко выраженный суточный ритм с пиком в ночные часы. Рецепторы мелатонина, через которые он мог бы осуществлять регуляцию суточных ритмов, найдены во многих периферических органах и тканях. Однако в дальнейшем было отмечено, что при удалении эпифиза большинство циркадианных ритмов млекопитающих сохраняется, в то

время как разрушение супрахиазматических ядер приводит к исчезновению практически всех известных суточных ритмов. Эти факты указывали на наличие других путей, помимо изменения уровня эпифизарного гормона, по которым циклические изменения в супрахиазматических ядрах передаются к другим отделам организма.

Несмотря на то, что супрахиазматические ядра осуществляют контроль над многими функциями организма, проекции нейронов этих ядер в основном ограничены пределами гипоталамуса [13]. Через контакты с гипоталамическими нейроэндокринными нейронами, содержащими релизинг-гормоны, в том числе с гонадолиберинергическими нейронами, супрахиазматические ядра регулируют суточные ритмы секреции гормонов гипофиза. Посредством же контактов с автономными нейронами гипоталамуса эти ядра посылают свои сигналы к расположенным на периферии эндокринным железам, таким, как надпочечники и поджелудочная железа, вызывая ритмиче-

ские изменения уровня синтезируемых в них гормонов. Таким образом, в качестве передатчика циркадианных ритмов от супрахиазматических ядер к органам и тканям в настоящее время может рассматриваться не только мелатонин, а весь комплекс гормонов, суточные ритмы которых контролируются циркадианным осциллятором.

Репродуктивная функция женского организма является одной из функций, находящихся под контролем циркадианной системы [23]. На рис. 2 представлена общая схема регуляции репродукции женского организма. Гонадолиберин, или ЛГ-релизинг гормон, продуцируемый гипоталамусом, стимулирует выработку гонадотропинов гипофизом, а они, в свою очередь, регулируют активность яичников, обратная связь от которых осуществляется посредством половых стероидов. В то же время женская репродуктивная система, в отличие от мужской, проявляет циклическую активность. Основному событию репродуктивного цикла, овуляции, предшествуют изменения

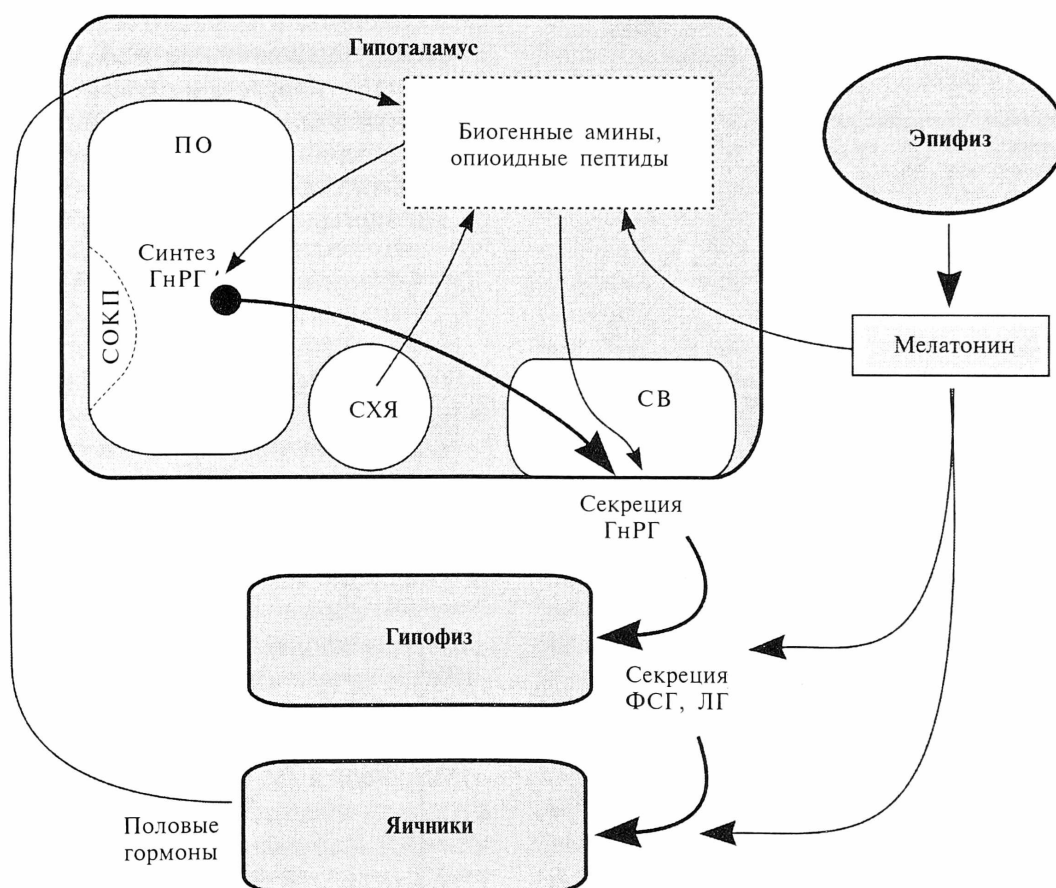


Рис. 2. Схема регуляции репродуктивной системы женского организма

ПО — преоптическая область, СОКП — сосудистый орган концевой пластинки, СВ — среднее возвышение, СХЯ — супрахиазматические ядра, ГнРГ — гонадотропин-релизинг гормон (гонадолиберин)

уровней гормонов. Из них наиболее значимым является подъем уровня гонадотропинов в крови, особенно предовуляторный пик ЛГ. Секретция ЛГ и ФСГ контролируется гонадолиберин, который продуцируется гипоталамическими нейронами, расположенными в преоптической области. По их аксонам гонадолиберин поступает в срединное возвышение, где секретируется в порталный кровоток. Эта секреция импульсная, с интервалами 30–60 минут. Дискретный ее характер необходим для предотвращения десенсибилизации гонадотропцитов гипофиза к гонадолиберину и поддерживается специальным осциллятором, предположи-

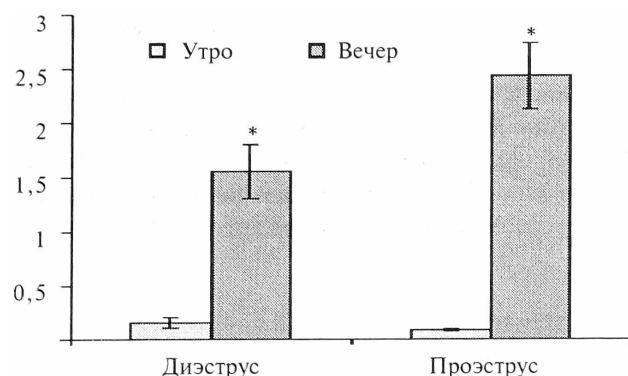


Рис. 3. Суточные изменения содержания гонадолиберина в сосудистом органе концевой пластинки самок крыс (нг/структуру, $M \pm m$, $n=8-10$)

* — $p < 0,001$ по сравнению с утренним уровнем (t -тест).

тельно использующим в качестве нейромедиатора норадреналин [16]. В процессе регуляции репродуктивной функции принимает участие также другой нейрогемальный орган — сосудистый орган концевой пластинки, расположенный в преоптической области в основании третьего желудочка мозга. Он окружен телами гонадолиберинергических нейронов, и его разрушение приводит к полному нарушению эстрального цикла. В сосудистом органе концевой пластинки нами был обнаружен циркадианный ритм содержания гонадолиберина с максимумом в вечернее время суток (17–18 ч) и минимальными значениями в утренние часы (10–11 ч) (рис. 3). В срединном возвышении такого ритма не существует, уровень гонадолиберина в нем в течение суток изменяется незначительно и составляет 2–5 нг/структуру. При изучении содержания биогенных аминов в преоптической области, срединном возвышении и супрахиазматических ядрах были обнаружены суточные ритмы с максимальным содержанием нейромедиаторов в утренние часы (рис. 4). В то же время данные литературы говорят о наличии в этих структурах суточных ритмов секреции опиоидных пептидов с максимумом в вечерние часы, имеющих противоположную направленность ритмам содержания биогенных аминов и однонаправленные с ритмом гонадолиберина [21]. Одно из возможных объяснений этого явления состоит в том, что суточные ритмы биогенных аминов могут быть обусловле-

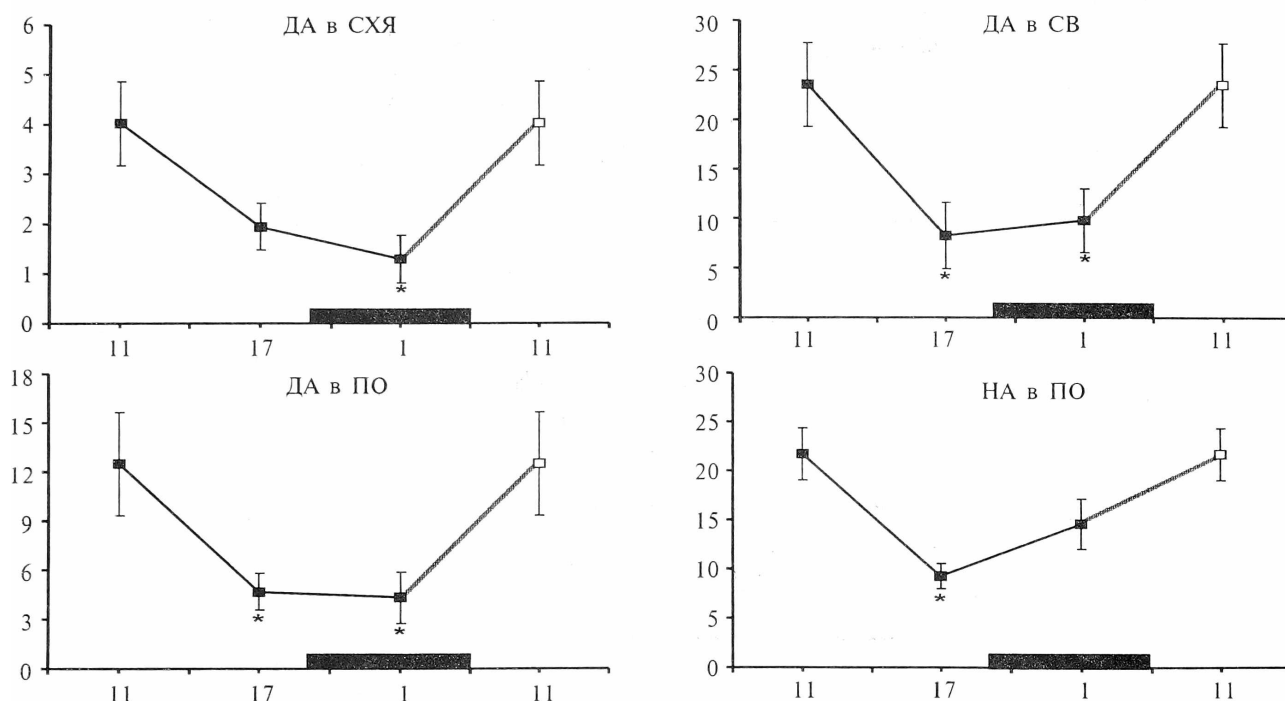


Рис. 4. Суточная динамика содержания дофамина (ДА) и норадреналина (НА) в преоптической области (ПО), срединном возвышении (СВ) и супрахиазматических ядрах (СХЯ) гипоталамуса intactных самок крыс (нг/мг белка, $M \pm m$, $n=6-10$)

По оси X — время суток (ч), □ — точки, повторяющие утренний уровень, ■ — темное время суток

* — $p < 0,05$ по сравнению с утренним уровнем (t -тест).

ны снижением ингибиторной активности опиатной системы. Предполагается, что взаимодействие между катехоламинергическими, в частности, дофаминергическими и эндорфинергическими системами медуллярного гипоталамуса играет ключевую роль в регуляции секреции гонадолиберина в срединном возвышении [19]. Снижение уровня опиоидов и возрастание биогенных аминов в утреннее время может образовывать нейромедиаторный фон, необходимый для формирования предвултарного пика гонадолиберина. В вечернее время повышение уровня опиатов и снижение биогенных аминов может способствовать термации этого пика.

Регуляция репродукции в женском организме имеет одну отличительную черту — наличие положительной обратной связи между секрецией половых стероидов и гонадотропинов, которая необходима для реализации предвултарного пика ЛГ [23]. Известно, что повышенная секреция гонадолиберина у крыс в проэструсе является результатом взаимодействия двух сигналов: циркадианного и овариального, поступающего от гонад каждые 4–5 дней в виде повышенной концентрации эстрадиола и прогестерона, продуцируемых растущими фолликулами. Циркадианный контроль над секрецией гонадолиберина осуществляется супрахиазматическими ядрами посредством контактов между их нейронами и гонадолиберинергическими нейронами.

В реализации предвултарного увеличения секреции гонадолиберина участвуют различные нейрональные пути. Циркадианный сигнал поступает к гонадолиберинергическим нейронам преоптической области из супрахиазматических ядер [15]. Существует прямой путь, где в качестве нейромедиатора используется вазоактивный интестинальный пептид, а также непрямой вазопрессинергический путь, проходящий главным образом через медиальные преоптические ядра. Эти ядра играют особую роль как рецепторы овариального сигнала, поскольку гонадолиберинергические нейроны преоптической области и нейроны супрахиазматических ядер не имеют рецепторов эстрогенов. Таким образом, нейроны медиальных преоптических ядер модулируют активность гонадолиберинергических нейронов в зависимости от уровня эстрогенов. В значительной их части в качестве нейромедиатора используется дофамин [12]. Нейроны супрахиазматических ядер имеют также проекции к аркуатным ядрам, а нейроны последних имеют множественные аксо-аксональные контакты в срединном возвышении. Нейромедиаторами нейронах аркуатных ядер служат дофамин, β -эндорфин, нейропептид Y и некоторые другие. Имеются также проекции норадренерги-

ческих нейронов из медуллы и серотонинергических из среднего мозга к преоптической области и срединному возвышению. Биогенные амины играют важную роль в регуляции репродуктивной функции, но ее изучение в женском организме имеет определенные сложности, поскольку здесь имеет место взаимодействие циркадианного и овариального сигналов [11]. Поэтому сложилась ситуация, когда влияние различных уровней половых гормонов на катехоламинергические и серотонинергические системы оказались достаточно хорошо изученными на самках, в то время как циркадианная ритмичность изучалась хронобиологами главным образом на самцах, как на более удобном объекте, не имеющем репродуктивной цикличности.

В проведенных нами экспериментах на половозрелых самках крыс было показано наличие суточных изменений содержания гонадолиберина в сосудистом органе концевой пластинки, а также дофамина и серотонина в гипоталамических структурах, обеспечивающих синтез и секрецию гонадолиберина — преоптической области и срединном возвышении. В последующих экспериментах в этих зонах гипоталамуса были также обнаружены суточные изменения содержания норадреналина. Было показано, что они сохраняются при нахождении животных в условиях полной темноты, что свидетельствует об истинной циркадианной природе этого ритма [14]. Проведенными экспериментами было также установлено наличие суточных ритмов дофамина и 5-оксиндолилуксусной кислоты в супрахиазматических ядрах гипоталамуса. Хроническое воздействие нейротоксического ксенобиотика толуюла приводило к нарушению привычных суточных ритмов содержания гонадолиберина [5], а также нейромедиаторов дофамина и серотонина и их метаболитов 3, 4-диоксифенилуксусной кислоты и 5-оксиндолилуксусной кислоты [3]. Эти сдвиги могут рассматриваться как наиболее ранние признаки дисфункции репродуктивной системы. Аналогичные результаты были получены в остром эксперименте после однократной инъекции обладающего нейротоксическим действием 1, 2-диметилгидразина (ДМГ). Обнаруженные нарушения затрагивали все исследуемые нейромедиаторные системы в гипоталамических структурах. При исследовании влияния времени введения ДМГ на среднесуточное содержание биогенных аминов было установлено, что ДМГ оказывает более сильное влияние при вечернем введении [7], когда в печени повышена активность метаболизирующих его ферментов.

В процессе метаболизма гидразинов, к числу которых относится ДМГ, также как и толуюла,

образуются свободные радикалы, в том числе активные формы кислорода (АФК). Наряду с этим АФК в медиобазальном гипоталамусе, как и в других отделах мозга, могут образовываться из катехоламинов при их аутоокислении или окислительном дезаминировании под влиянием моноаминоксидазы [22]. Нами была обнаружена суточная динамика генерации АФК в гипоталамусе, противоположная той, которая была характерна для биогенных аминов. Нарушение суточных ритмов содержания биогенных аминов под влиянием нейротоксических ксенобиотиков сопровождалось исчезновением суточной динамики генерации АФК в гипоталамусе.

В последние годы пристальное внимание исследователей привлекает роль эпифиза и продуцируемого им гормона мелатонина в синхронизации циркадных и сезонных биоритмов, в антистрессовой защите, а также его участие в нейроэндокринной регуляции репродуктивной системы, в частности, ее гипоталамо-гипофизарного звена.

Наиболее важной функцией мелатонина у млекопитающих является регуляция сезонных ритмов [25]. Гормон осуществляет передачу информации об изменении светового режима дня, что позволяет организму вовремя адаптироваться к изменению температурных, пищевых и прочих условий существования. Показана способность мелатонина регулировать сезонные изменения репродуктивной активности, терморегуляции, пищевого поведения у многих видов животных. У всех видов концентрация мелатонина в крови претерпевает значительные суточные изменения, связанные с повышением синтеза гормона в эпифизе в ночные часы. Эффект мелатонина на репродуктивную функцию зависит от времени года, а также от вида животных. Так, у хомяков короткий период повышенного уровня мелатонина в летнее время оказывает прогонадотропный эффект, длительный период в зимнее время — антигонадотропный, тогда как у овец наблюдается обратная картина. Однако у видов, отличающихся независимым от сезона циклом размножения (крысы, приматы), роль мелатонина изучена значительно слабее. На новорожденных крысах показано его ингибирующее действие на стимулированную гонадолиберинем секрецию гонадотропинов, но этот эффект к 15-дневному возрасту исчезает. В то же время хроническое введение мелатонина неполовозрелым крысам (как самкам, так и самцам) приводит к большему антигонадотропному эффекту и задержке полового созревания, чем сокращение световой фазы фотопериода.

После того, как в первой половине 80-х годов XX в. было показано, что мелатонин практически не влияет на репродуктивную функцию взрослых

самцов крыс, участие эпифизарного гормона в регуляции репродукции изучалось недостаточно интенсивно. Однако более поздние исследования на самках показали, что мелатонин обладает эффектом синхронизации эстрального цикла с циклом «свет—темнота». У пинеалэктомированных крыс наблюдался больший разброс времени возникновения проэстрального пика ЛГ, чем у контрольных животных. Кроме того, было показано, что экзогенный мелатонин при введении в дневные часы проэструса способен предотвращать появление пика ЛГ [19]. Поскольку у взрослых крыс мелатонин не оказывает влияния на стимуляцию гонадотропоцитов гипофиза гонадолиберинем, он должен оказывать воздействие на секрецию самого гонадолиберина. Однако до последнего времени не было данных о влиянии экзогенного мелатонина на уровень гонадолиберина. Следует отметить еще одну особенность мелатонина. У старых самок крыс, имеющих нерегулярный эстральный цикл, а также сниженный и растянутый во времени проэстральный пик ЛГ, вечернее введение мелатонина способно восстановить величину и форму пика ЛГ и регулярность эстрального цикла [10]. Таким образом, мелатонин обладает антигонадотропным эффектом у новорожденных животных и прогонадотропным — у старых.

Воздействие мелатонина на гипоталамическую регуляцию репродукции может осуществляться как за счет непосредственного воздействия на гонадолиберинергические нейроны, так и опосредованно через нейромедиаторные системы, регулирующие синтез и секрецию этого нейронептида. Первое было продемонстрировано сравнительно недавно на культуре гонадолиберинергических нейронов. Выяснилось, что мелатонин подавляет транскрипционную активность гена гонадолиберина, и этот эффект опосредован рецепторами мелатонина, находящимися на мембране этих клеток [20]. Однако это явление требует дальнейшего изучения. Относительно опосредованной регуляции синтеза и секреции гонадолиберина имеется множество противоречивых данных, но находящих, тем не менее, вполне разумное объяснение. Например, показано, что в опытах *in vitro* мелатонин снижает уровень дофамина в срединном возвышении, ответственном за секрецию гонадолиберина [19]. Но его эффект на секрецию гонадолиберина оказывается различным в зависимости от того, содержит препарат изолированное срединное возвышение, или в нем присутствуют также аркуатные ядра. В первом случае секреция гонадолиберина снижается, во втором — увеличивается. В основе этих различий лежит тот факт, что изолированное срединное возвышение содержит только аксоны гонадолиберинергических и моноаминергических нейронов, тогда как

препарат с аркуатными ядрами содержит целостную тубероинфундибулярную дофаминергическую и β -эндорфинергическую нейромедиаторные системы. В первом случае мелатонин снижает прямую дофаминергическую стимуляцию секреции гонадолиберина, а во втором — снижение секреции дофамина приводит к ослаблению тормозного тонического влияния интактной опиоидной системы. Однако эти данные были получены на самцах крыс среднего возраста. Гипоталамическая регуляция репродукции у самок и влияние на нее мелатонина изучены значительно слабее. В ряде исследований было показано, что возрастные изменения предовуляторного пика секреции гонадолиберина и гонадотропинов могут происходить вследствие ослабления активности нейромедиаторных систем, прежде всего в супрахиазматических ядрах. В то же время мелатонин, введенный старым самкам крыс, способен снизить степень старения нейрональных систем, участвующих в регуляции репродукции. Наличие эффекта мелатонина на активность моноаминергических систем позволяет предположить, что суточные ритмы биогенных аминов в структурах, ответственных за регуляцию репродуктивной функции, в той или иной степени связаны с циркадианными ритмами секреции мелатонина.

Такова общая картина взаимосвязи репродуктивной функции биогенных аминов и мелатонина. Наши собственные исследования в этом направлении показали, что введение животным мелатонина не приводит к восстановлению суточной динамики исследуемых показателей в гипоталамусе. Оказалось, что экзогенный мелатонин, независимо от времени введения (утро или вечер), вызывает резкое снижение содержания гонадолиберина в преоптической области и срединном возвышении, на фоне которого практически не проявляются эффекты ксенобиотиков, в частности ДМГ (рис. 5). Наряду с этим было обнаружено, что под влиянием мелатонина наблюдается нарушение суточных ритмов биогенных аминов и АФК, причем более выраженное по сравнению с действием нейротоксических соединений (толуол, ДМГ) [7].

Установлено, что потребление мелатонина в вечерние и ночные часы приводит к синхронизации циркадианных ритмов в супрахиазматических ядрах (или по крайней мере не вызывает их десинхронизацию) [17]. Обнаруженное нами значительное снижение под действием мелатонина содержания гонадолиберина в преоптической области и срединном возвышении свидетельствуют о сильном ингибирующем влиянии гормона на репродуктивную систему взрослых самок крыс. В то время, как антигонадотропный эффект гормона эпифиза наблюдался у неполовозрелых самок и самцов крыс, у взрослых особей сильного эф-

фекта мелатонина на репродуктивную систему ранее отмечено не было [25]. Потребление гормона в утренние часы, когда не наблюдается чувствительности супрахиазматических ядер к воздействию мелатонина, в проведенных экспериментах вызвало такой же эффект, что и вечернее его введение. Это служит еще одним подтверждением того, что воздействие мелатонина на гипоталамические механизмы регуляции синтеза и секреции гонадолиберина осуществляется не через его влияние на супрахиазматические ядра гипоталамуса.

Неожиданной особенностью воздействия гормона эпифиза, являющегося сильным антиоксидантом, явилось повышение после его потребления уровня свободнорадикальных процессов в гипоталамусе самок крыс. Индукция под воздействием мелатонина генерации АФК в гипоталамусе могла явиться следствием активации различных биохимических реакций, сопровождающихся образованием свободных радикалов, в том числе процессов синтеза и метаболизма биогенных аминов. Таким образом, полученные нами результаты

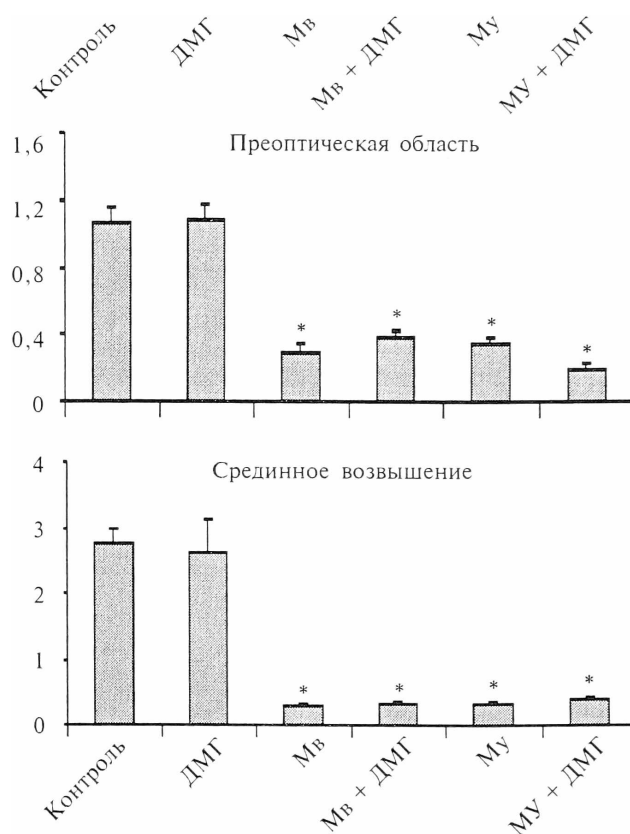


Рис. 5. Влияние хронического потребления мелатонина и однократного введения ДМГ на содержание гонадолиберина в преоптической области и срединном возвышении гипоталамуса самок крыс (нг/структуру, $M \pm m$, $n = 8-10$)

Mv, Mu — вечернее и утреннее потребление мелатонина; Mv+DMG, Mu+DMG — введение ДМГ на фоне вечернего и утреннего приема мелатонина;

* — $p < 0,001$ по сравнению с контролем (t-тест)

свидетельствуют о малоизученных сторонах негативного воздействия экзогенно вводимого мелатонина на гипоталамическое звено регуляции репродуктивной функции. Они соответствуют описанным в литературе клиническим данным о подавлении продукции гонадотропинов у женщин после приема в дневное время мелатонина и сезонном ановуляторном синдроме в арктической зоне, связанном с высоким дневным уровнем содержания мелатонина [6].

Показано, что эффекты мелатонина, опосредуемые через его рецепторы, сильно зависят от амплитуды ночного пика секреции гормона, а также от продолжительности его повышенного содержания в крови на протяжении суток [4]. Любое отклонение от нормальных физиологических значений вышеуказанных показателей может привести к нежелательным последствиям. Использование экзогенного введения мелатонина в условиях недостаточной функции эпифиза, что наблюдается при старении и при различных заболеваниях, приводит к положительным результатам за счет восстановления нормального уровня гормона в крови [18].

Приведенные факты дают основание полагать, что применение этого гормона на фоне нормального уровня его синтеза может повлечь ряд негативных последствий в результате повышения содержания мелатонина в крови по сравнению с его физиологическим уровнем.

Литература

1. Айламазян Э. К. Показатели репродуктивного здоровья женщины в системе экологической экспертизы и биомониторинга окружающей среды// Медицина и экология, 1991. — С. 39–43.
2. Айламазян Э. К. Репродуктивное здоровье женщины как критерий биоэкологической диагностики и контроля окружающей среды//Журн. акуш. и женских болезней. — 1997. — № 1. — С. 6–10.
3. Арутюнян А. В., Степанов М. Г., Корневский А. В. Нарушение нейромедиаторного звена гипоталамической регуляции репродуктивной функции под влиянием нейротоксических ксенобиотиков//Нейрохимия, 1998. — Т. 15. № 4. — С. 264–270.
4. Комаров Ф. И., Мазинская Н. К., Рапопорт С. И. Мелатонин и биоритмы организма//Хронобиология и хрономедицина/Комаров Ф. И., Рапопорт С. И., ред. М.: Триада-Х, 2000. — С. 82–90.
5. Степанов М. Г. Циркадианный ритм колебаний уровня гонадотропина в гипоталамусе крыс и влияние на него различных ксенобиотиков// Физиол. журн. — 1994. — Т. 80. — № 4. — С. 12–16.
6. Arendt J. Safety of melatonin in long-term use?//J. Biol. Rhythms, 1997. — Vol. 12. — P. 673–689.
7. Arutjunyan A. V., Kerkeshko G. O., Anisimov V. N., Stepanov M. G., Prokopenko V. M., Pozdeyev N. V., Korenevsky A. V. Disturbances of diurnal rhythms of biogenic amines contents in hypothalamic nuclei as an evidence of neurotropic effects of enterotropic carcinogen 1, 2-dimethylhydrazine//Neuroendocrinology Letters, 2001. — Vol. 22. — P. 229–237.
8. Arutjunyan A. V., Stepanov M. G., Korenevsky A. V., Prokopenko V. M., Oparina T. I. The disturbances of the circadian rhythm hypothalamic regulation in female rats under the influence of xenobiotics//Neurochemistry: Molecular, Cellular and Clinical Aspects/Eds Teelken A and Korf J. N. Y.: Plenum Press, 1997. — P. 529–534.
9. Cassone V. M., Warren W. S., Brooks D. S., Lu J. Melatonin, the pineal gland, and circadian rhythms//J. Biol. Rhythms. — 1993. — Vol. 8. (Suppl.). — P. S73–81.
10. Diaz E., Fernandez C., Castrillon P. O., Esquifino A. I., Marin B., Diaz Lopez B. Effect of exogenous melatonin on neuroendocrine-reproductive function of middle-aged female rats//J. Reprod. Fert., 1999. — Vol. 117. — N 2. — P. 331–337.
11. Herbison A. E. Multimodal influence of estrogen upon gonadotropin-releasing hormone neurons//Endocrine Rev. — 1998. — Vol. 19. — № 3. — P. 302–330.
12. Horvath T. L. Suprachiasmatic efferents avoid fenestrated capillaries but innervate neuroendocrine cells, including those producing dopamine//Endocrinology. — 1997. — Vol. 138 — N 3. — P. 1312–1320.
13. Kalsbeek A., Buijs R. M. Output pathways of the mammalian suprachiasmatic nucleus: coding circadian time by transmitter selection and specific targeting//Cell Tissue Res. — 2002. — Vol. 309 — N 1. — P. 109–118.
14. Kerkeshko G. O. The diurnal rhythms of biogenic amines in hypothalamic structures and their possible role in regulation of estrous cycle in rats//54. Mosbacher Kolloquium «The rhythm of life: molecular mechanisms of circadian clock»/Abstract booklet. Mosbach, 2001. — P. 33.
15. Palm J. F., van der Beek E. M., Wiegant V. M., Buijs R. M., Kalsbeek A. The stimulatory effect of vasopressin on the luteinizing hormone surge in ovariectomized, estradiol-treated rats is time-dependent// Brain Res. — 2001. — Vol. 901. — N 1–2. — P. 109–116.
16. Pau K. Y., Lee C. J., Cowles A., Yang S. P., Hess D. L., Spies H. G. Possible involvement of norepinephrine transporter activity in the pulsatility of hypothalamic gonadotropin-releasing hormone release: influence of the gonad//J. Neuroendocrinol. — 1998. — Vol. 10. — N 1. — P. 21–29.
17. Pevet P., Bothorel B., Slotten H., Saboureau M. The chronobiotic properties of melatonin//Cell Tissue Res. — 2002. — Vol. 309 — N 1. — P. 183–191.
18. Pierpaoli W., Bulian D., Dall'Ara A., Marchetti B., Gallo F., Morale M. C., Tirole C., Testa N. Circadian melatonin and young-to-old pineal grafting postpone aging and maintain juvenile conditions of reproductive functions in mice and rats//Exp. Gerontol., 1997. — Vol. 32. — N 4–5. — P. 587–602.
19. Rasmussen D. D. The interaction between mediobasohypothalamic gonadotropin-releasing hormone release by melatonin in vitro//J. Endocrinol. Invest. — 1993. — Vol. 16. — N 1. — P. 1–7.
20. Roy D., Angelini N. L., Fujieda H., Brown G. M., Belsham D. D. Cyclical regulation of gnrlh gene expression in gt 1–7 gnrlh-secreting neurons by melatonin// Endocrinology, 2001. — Vol. 142. — N 11. — P. 4711–4720.
21. Sarkar D. K., Minami S. Diurnal variation in luteinizing hormone-releasing hormone and beta-endorphin release in pituitary portal plasma during the rat estrous cycle//Biol. Reprod. — 1995. — Vol. 53. — N 1. — P. 38–45.
22. Schulz J. B., Lindenau J., Seyfried J., Dichgans J. Glutathione, oxidative stress and neurodegeneration//Eur. J. Biochem. — 2000. — Vol. 267. — P. 4904–4911.
23. van der Beek E. M. Circadian control of reproduction in the female rat//Prog. Brain Res. — 1996. — Vol. 111. — P. 295–320.
24. van Esseveldt K. E., Lehman M. N., Boer G. J. The suprachiasmatic nucleus and the circadian time-keeping system revisited//Brain Res. Rev. — 2000. — Vol. 33 — N 1. — P. 34–77.
25. Vanecek J. Cellular mechanisms of melatonin action// Physiol. Rev. — 1998. — Vol. 78. — P. 687–721.

DISTURBANCES OF HYPOTHALAMIC REGULATION OF REPRODUCTION UNDER THE INFLUENCE OF NEUROTOXIC COMPOUNDS AND MELATONIN*

* Supported by RFBR grant 00-04-48967.

Arutjunyan A. V., Stepanov M. G., Kerkeshko G. O., Ailamazyan E. K.

■ **The summary:** Diurnal rhythms of the contents of biogenic amines in the hypothalamus are considered to play an important role in regulation of many functions such as motor activity, feeding behaviour, sleep-awake cycle formation as well as hormonal and immune statuses. Mechanisms of regulation of reproduction that participate in a circadian signal transmission from the suprachiasmatic nuclei (SCN) of the hypothalamus to hypothalamic structures responsible for gonadoliberein (GnRH) synthesis and secretion (the preoptic area — PA, and the medial eminence — ME) are at present being intensively studied. It has been shown that the aging caused disturbances of estrous cycles in female rats are accompanied by a disappearance of diurnal rhythms of activity of monoaminergic and opioid hypothalamic systems playing a key role in regulation of GnRH synthesis and secretion.

The experiments carried out have revealed diurnal rhythms of the contents of the studied biogenic amines in the PA, ME and SCN of the hypothalamus. The rhythms are due to the amines increasing in the morning hours when compared to their evening and night levels. The neurotoxic compounds used disturbed the rhythms of the amines. Chronic inhalation of toluene caused a disappearance of the dynamics of all the studied neurotransmitters that was typical of the control group. Meanwhile, a single administration of 1,2-dimethylhydrazine resulted in either a complete disappearance of the diurnal rhythms of the biogenic amines contents found in control, or their phase shifts. Severe disturbances of the GnRH content and of the ROS diurnal dynamics were also observed in the studied hypothalamic areas.

The literature allowed supposition that melatonin possessing entraining and antioxidant properties can be used as a protector of disturbances of central mechanisms of regulation of reproduction. However, our experiments have shown that exogenous melatonin does not only eliminate the neurotoxic compounds caused disturbances of diurnal rhythms of the studied indices, but it itself causes deep changes in their dynamics. The effect of melatonin has been found to result in a significant decrease of the

catecholamines contents in all the studied hypothalamic structures, particularly of the norepinephrine content, that is accompanied by a profound decrease of the GnRH content and by a disturbance of the diurnal dynamics of reactive oxygen species (ROS) in the PA and ME. The effect of 1,2-dimethylhydrazine on the studied indices was less pronounced when compared to that of melatonin, whereas an injection of the xenobiotic on the background of the pineal gland hormone administration resulted in a predominant effect of the latter.

Both the data obtained and the literature review allow to offer a hypothesis for a possible mechanism of involvement of diurnal rhythms of biogenic amines in central regulation of reproduction. It is known that synthesis and secretion of endogenous opioid peptides in the mediobasal hypothalamus undergo diurnal oscillations with minimum in the morning and maximum in the evening and/or at night. The revealed diurnal rhythms of the biogenic amines contents had opposite oscillations. This fact allows a supposition that these rhythms are due to the opioid system activity changing. Both decreased endogenous opioids contents and simultaneously increased morning biogenic amines levels in proestrus can create a neurotransmitter background that is necessary for GnRH surge formation.

An evaluation of diurnal rhythms of the biogenic amines contents, GnRH and ROS in the studied hypothalamic structures can be used for an assessment of disturbances of central mechanisms of regulation of reproduction that are caused by other neurotoxic compounds or developed in some diseases and in aging when the functional activity of the pineal gland is altered. The data obtained testify to possible negative side effects of melatonin on hypothalamic regulation of reproduction in therapeutic use of the hormone. The effects of melatonin realized via its receptors are known to highly depend on amplitude of its nocturnal surge and on duration of its increased blood level during a day. Therefore administration of melatonin on the background of its normal synthesis can lead to a number of negative effects due to its increased blood level when compared to its physiological level. Elucidation of the exogenous melatonin caused disturbance of the studied diurnal rhythms of central regulation of reproduction is of great practical use in development of prophylactics helping to eliminate or decrease an effect of damaging factors in unfavourable environmental conditions.

■ **Key words:** hypothalamus, diurnal rhythms, gonadoliberein, biogenic amines, neurotoxicants, reproduction

Н. Г. Павлова,
Н. Н. Константинова

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

НЕВРОЛОГИЯ ПЛОДА – ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

■ В статье представлен обзор литературных данных о развитии центральной нервной системы плода и его нарушениях. Приведены результаты собственных исследований патогенеза, методов диагностики неврологических нарушений у плодов при различной акушерской и экстрагенитальной патологии у беременной.

■ **Ключевые слова:** перинатальная неврология, цикл «активность-покой», критерии неврологических нарушений, развитие ЦНС

Из большого круга проблем, которые изучает перинатология, особое место принадлежит нарушениям развития ЦНС, поскольку она играет координирующую и интегрирующую роль как в процессах формирования, так и последующего функционирования практически всех других жизненно важных систем человеческого организма. Более четкое представление о значимости психоневрологических болезней для населения планеты дает сравнительно недавно разработанный показатель DALY (Disability-adjusted life year), отражающий число лет полноценной жизни, утраченных человеком вследствие различных болезней. По данным ВОЗ в категории неинфекционных болезней психоневрологические расстройства превосходят все остальные нозологии, кроме ишемической болезни сердца, включая онкологические заболевания. При этом умственные и неврологические нарушения составляют 10,5 % всех потерь, составляющих значение показателя DALY. Согласно данным отчета ВОЗ за 2001 год, около 450 миллионов людей в мире страдают расстройствами психического здоровья, которые в большинстве случаев ведут к полной утрате трудоспособности [20]. В России 1,5–2,5 на 1000 родившихся живыми новорожденных имеют церебральный паралич, умственную отсталость и другие неврологические расстройства. Нарушения физического и нервно-психологического развития выявляются у 26,4 % детей первого года жизни. Среди них у 20,4 % детей отмечаются минимальные мозговые дисфункции, проявляющиеся повышенной нервно-рефлекторной возбудимостью, приходящим мышечным гипертонусом, задержкой моторного развития, нарушением сна. У 5,9 % наблюдаются врожденные отклонения со стороны нервной системы в виде гемипареза, гипертензионно-гидроцефального синдрома, задержки двигательного и предречевого развития [7]. Это обусловлено, в первую очередь, высокой частотой внутриутробной гипоксии и значительной частотой внутриутробного инфицирования. Все вышеперечисленное объясняет пристальное внимание специалистов к вопросам изучения нарушений развития ЦНС, приведшее в последнее время к формированию нового направления в перинатологии — перинатальной неврологии.

Недостаточное количество нейронов во внутриутробном периоде не восполняется после рождения, возможна лишь их функциональная реабилитация, которая нередко является недостаточной. Кроме того, в отличие от многих других органов, критический период развития которых укладывается в первые 2 месяца беременности, развитие мозга в целом длится в течение всей внутриутробной жизни, начиная с 3-х недель беременности и вплоть до пубертатного периода. Он насыщен критическими периодами различных стадий его созревания. Характер повреждений, возникающих у плода при различных патологических воздействиях, зависит от периода развития плода и спурта тех процессов, которые у него в этот момент происходят.

Развитие ЦНС начинается в раннем онтогенезе и состоит из 4-х основных процессов: закладки нервной трубки; образования мозговых пузырей и деления на парные отделы переднего и заднего из них; миграции клеток (из зоны их возникновения к местам окончательной локализации) и их агрегации, в результате которой формируются идентифицируемые участки мозга; дифференцировки нервных клеток, включающей разрастание дендритов, формирование синапсов и процессы апоптоза; последовательной миелинизации проводящих путей головного и спинного мозга. Наиболее интенсивный рост мозга наблюдается с 24-й недели беременности, а пик его развития приходится на ее конец.

В ранние сроки беременности могут быть нарушены стадии образования нейронов и их миграции (фаза цито- и гистогенеза). Спурт образования основных клеток мозга — нейронов, так называемый «малый спурт», приходится с 10-й по 18-ю неделю беременности. Процесс превращения части клеток эктодермы в специализированную ткань (нейроэпителий), из которой развивается спинной и головной мозг, называется нейральной индукцией. До 8 недель беременности преобладает процесс пролиферации нейральных и глиальных клеток. Еще не достигнув зрелости, нейробласты (будущие неокортикальные нейроны), которые формируются во внутренней части нервной трубки возле полости, которая в дальнейшем превратится в третий желудочек мозга, перемещаются из средней части развивающегося мозга к его периферии в область будущей коры. Для достижения своей окончательной позиции они должны преодолеть существенное расстояние, в сотни раз превышающее их собственный размер. В экспериментальных исследованиях было показано, что механизм миграции клеток таков, что он обеспечивает правильную топическую трансформацию ростковой зоны в кору [10]. При этом наиболее рано сформировавшиеся клетки будут находиться в наиболее глубоком слое коры, а те из них, которые сформировались позже, займут более поверхностные слои коры. Этот процесс в основном завершается к 6-ти месяцам жизни плода. Повреждение процесса миграции нейронов наблюдается при дефиците питания, воздействии токсинов, в том числе при алкогольном синдроме плода. Повреждающее действие в период развития нейробластов (цитогенеза) приводит к микроцефалии и отставанию в умственном развитии. Процесс миграции нейронов высокочувствителен к различным физическим (радиация, гипертермия), химическим (токсины, лекарственные препараты, алкоголь) и биологическим (вирусные инфекции) воздействиям, а также к генетическим мутациям. Такие

тяжелые пороки развития как микроцефалия, шизэнцефалия, макрогирия и полимикрогирия могут быть полностью или частично обусловлены нарушением миграции нервных клеток.

В процессе созревания нейронов происходит интенсивный рост дендритов и образование множества синапсов, а также развитие других клеточных структур, различающихся по морфологии. Наблюдается формирование макро- и микроглии, количество клеток которой значительно преобладает над количеством нейронов, общее число которых превышает 100 миллиардов [14]. Глия в ЦНС выполняет опорную, трофическую, разграничительную, секреторную и защитную функции. Спурты развития глии, дендритов и синапсов начинаются после 25-й недели беременности и продолжаются после рождения. Интенсивная пролиферация глиальных клеток, сопровождающаяся интенсивным ростом дендритов и формированием синапсов, называют «большим спуртом» [12]. Окончательная структура и организация нейронов зависит от регрессивных процессов, которые происходят на заключительных стадиях развития мозга. В различных отделах нервной системы эти процессы могут включать в себя запрограммированную гибель клеток, а также элиминацию аксонов и ликвидацию синапсов. Данные механизмы являются завершающими в процессе развития нервной системы. Общее число нейронов регулируется процессом их избирательной гибели — апоптоза, ген-регулируемого процесса, на первом этапе которого наблюдается распад клетки с образованием апоптозных телец, на втором — лизис апоптозных телец окружающими клетками или фагоцитами. Одним из факторов, инициирующим апоптоз, является ген p53 — ген-супрессор опухолевого роста. Он проявляет свое влияние в целых клеточных популяциях, а также регулирует клеточный цикл, вызывая его блокирование в стадии G1 в ответ на повреждение ДНК. Одним из наиболее активных и широко распространенных антиапоптозных факторов является мембранный белок bcl-2, который локализуется в клетке на мембранах митохондрий, эндоплазматической сети и ядерной оболочки [11]. Имеются данные о том, что часть зрелых нейронов у человека синтезируют белок bcl-2, что, вероятно, обеспечивает им устойчивость при воздействии различных неблагоприятных факторов [13]. Об экспрессии этого белка клетками развивающегося мозга известно мало. Влияние повреждающих факторов на процессы апоптоза в антенатальном периоде могут приводить к вовлечению в процессы клеточной гибели нейрональных клеточных популяций, необходимых для нормального развития головного мозга.

В процессе формирования ЦНС образуется избыточное количество синапсов и наблюдается излишняя плотность их распределения. Небольшая часть синапсов появляется еще на ранних этапах эмбриогенеза, основной же синаптогенез происходит на поздних стадиях онтогенеза. В мозгу человека насчитывают примерно 100 триллионов синапсов [14]. В основе элиминации синапсов лежит не снижение количества самих синапсов, а уменьшение числа аксонов, иннервирующих каждую клетку. При этом синхронная импульсная активность разных аксонов, изначально иннервирующих клетку, препятствует элиминации синапсов, а асинхронная активность способствует ей. Нарушение синаптогенеза может приводить к развитию таких пороков ЦНС, как синдром Патау и болезнь Дауна.

Вся сложная деятельность ЦНС осуществляется через мембраны, формирование и функционирование которых невозможно без липидов, содержание которых в них очень высокое, а представленность гетерогенна. Около половины от общего количества липидов составляют фосфолипиды, а четверть — холестерин и гликолипиды. «Химический спурт», сопровождающийся быстрым синтезом липидов, начинается после 32-й недели и продолжается постнатально [17]. Самым высоким содержанием липидов характеризуются миелиновые оболочки — мембранные структуры, обеспечивающие электрическую изоляцию тел нейронов и их отростков с целью исключения неадекватного взаимодействия между нейронами при распространении возбуждения, что гарантирует высокую скорость проведения нервного импульса. Процесс миелинизации начинается в стволе мозга и достигает полушарий к концу беременности. При этом моторные нервы миелинизируются только после рождения. По данным ряда авторов, полученным при МРТ у недоношенных детей, наиболее тяжелые гипоксически-ишемические повреждения мозга у них коррелируют со слабой степенью миелинизации и соответственно с более выраженными неврологическими нарушениями в будущем [21]. Неврологические характеристики отклонений от нормы функции мозга при недоразвитии дендритов, синапсов и неполноценной миелинизации у детей многообразны, так как эти процессы необходимы для пластичности высших отделов нервной системы, их ассоциативной функции, способности к абстрагированию, т. е. для полноценного интеллектуального и психосоматического развития.

В последнее десятилетие в литературе широко обсуждается вопрос о роли системы фосфокреатин-креатинкиназа в формировании нейрональных расстройств, а также о возможности исполь-

зовать определение уровней нейроспецифических креатинкиназы и енолазы в качестве критериев перинатальной энцефалопатии. Система фосфокреатин-креатинкиназа является комплексной двухферментной системой мозга и других тканей с высокими энергетическими потребностями. Под влиянием креатинкиназы происходит адаптация синтеза АТФ к энергетическим потребностям клетки, а также ее транспорт из митохондрий в места утилизации. АТФ, в свою очередь, играет фундаментальную роль в функционировании ЦНС. В физиологических условиях она синтезируется преимущественно путем аэробного гликолиза, включая окислительное фосфорилирование, и небольшая ее часть — путем анаэробного гликолиза. Креатинкиназа является необходимым компонентом для поддержания энергетического гомеостаза в возбудимых тканях, а ее изоформы связывают между собой различные пути энергетического метаболизма. ВВ-креатинкиназа является специфичным для мозга изоферментом, который обнаруживается главным образом в астроцитах и нейронах. Являясь эволюционно наиболее древней, ВВ-изоформа креатинкиназы является преобладающей в различных органах человека и животных на ранних этапах эмбриогенеза [16]. Высоким содержанием этого изофермента характеризуется плацента. По мере развития эмбриона во всех тканях, кроме нервной, ВВ-креатинкиназа переходит преимущественно в ММ- и МВ-изоформы фермента, что обусловлено экспрессией соответствующих генов. ВВ-КК обнаружена в синаптических пузырьках и плазматической мембране нейрона. Она участвует в освобождении нейротрансмиттеров, поддержании мембранного потенциала, восстановлении ее ингредиентов.

Нарушение функционирования креатинкиназы и, вследствие этого, энергетического обмена может быть связано с гипоксией [15]. Считают, что на фоне гипоксии у плода вследствие нарушения проницаемости мембран астроцитов и нейронов наблюдается переход ВВ-КК в общий кровоток. Ряд исследователей наблюдали увеличение содержания этого изофермента в ликворе новорожденных, перенесших гипоксию в родах. E. Weiss et al. [24] наблюдали повышенную активность ВВ-КК у плодов, имевших нулевой или отрицательный конечный диастолический кровоток в артерии пуповины по результатам доплерометрии. Авторы рассматривают этот факт как показатель повреждения клеток мозга. Креатинкиназа вместе с нейроспецифической енолазой принадлежат к группе белков, известной как «медленный компонент б». Оба этих белка синтезируются в телах нейронов и с помощью аксонального транспорта доставляются в терминали аксонов.

Различные исследователи считают, что повышение уровня нейроспецифической синапсы в ликворе и сыворотке крови является критерием повреждения нейронов, возникающего на фоне ишемии [9].

Процессы цито- и гистогенеза, происходящие в центральной нервной системе плода на протяжении всего антенатального периода, сопровождаются ее функциональным созреванием. Оно активно продолжается у ребенка после рождения на протяжении первого года жизни, а также в дальнейшем в течение пубертатного развития. Наиболее тонким показателем зрелости ЦНС плода является организация его функциональных состояний в цикл активность—покой, о котором у плода человека можно судить по характеру изменений «поведения» плода — его двигательной и дыхательной активности, сердечной деятельности, регистрация которых стала доступной с помощью ультразвуковых приборов. Динамическое наблюдение за становлением этих основных показателей и характером их взаимосвязей лежит в основе оценки функционального созревания ЦНС плода.

Двигательную активность у плода человека можно зарегистрировать при ультразвуковом исследовании, начиная с 7 недель беременности. Она становится возможной благодаря появлению в шейной части спинного мозга плода двигательных нейронов [23]. Было выявлено, что они носят характер типа «вздрагивания», затем на фоне увеличения общих движений присоединяются икотоподобные движения, изолированные движения рук и ног, ретрофлексия и поворачивание головы. С 10-й недели у плода появляются первые дыхательные движения, а также зевание и открывание рта. Часть из этих типов двигательных актов исчезает в постнатальной жизни, другие же сохраняются и развиваются.

Известно, что к 10–12 неделям беременности общая двигательная активность у плодов занимает 17–18% общего времени, являясь за счет эфферентной импульсации мощным стимулом для развития их ЦНС [22]. Было показано, что до 20 недель происходит увеличение количества движений у плода, число которых в дальнейшем может уменьшаться. При этом нарастает продолжительность каждого движения. Афферентная импульсация в ЦНС от аппарата движения на ранних этапах онтогенеза является ведущим фактором структурно-функционального созревания мозга. Нарушения притока двигательной импульсации в развивающийся мозг в поздние сроки эмбриогенеза также вызывают изменения структурной дифференциации и функциональных свойств развивающихся нервных клеток, следствием чего является резкое нарушение развития адаптивных

механизмов мозга. К двигательным депривациям наиболее чувствительны дифференцирующиеся нервные клетки в структурах мозга. Незрелые нейроны менее чувствительны к подобным ограничениям, но более чувствительны к афферентным двигательным нагрузкам [2].

Дыхательные движения у плодов, появляясь с ранних сроков беременности, характеризуются отдельными самопроизвольными актами с резким вдохом. Характер дыхательной активности изменяется с увеличением срока беременности — движения становятся более регулярными и снижается их частота. Ритмичный характер дыхательных движений приобретают к 24–26 неделям внутриутробного развития и к 34–35 неделям они, как правило, сочетаются с общей двигательной активностью, занимая 30–50 % времени исследования. Экспериментальные исследования различных авторов позволили выявить, что регуляция дыхательных движений у плодов осуществляется центральными механизмами — дыхательным центром продолговатого мозга, ядрами среднего мозга, ретикулярной формацией [4] и, в меньшей степени, хеморецепторами аорты и легких.

В эксперименте и клинике изучено влияние изменений функционального состояния ЦНС плода на его двигательную и дыхательную активность. Так, под влиянием гипоксии происходит угнетение двигательной активности. При этом возможно ее восстановление через несколько часов, если эпизод гипоксии продолжался короткое время. В противном случае присоединяется метаболический ацидоз, на фоне которого двигательная активность еще больше угнетается, вплоть до ее полного отсутствия [19]. Принцип постепенного угнетения различных видов активности у плода под влиянием гипоксии лег в основу комплексной оценки его функционального состояния путем регистрации так называемого «биофизического профиля плода». Считают, что более зрелые центры ЦНС плода более устойчивы к гипоксии, чем молодые. Следовательно, тот вид активности, который появляется первым в процессе онтогенеза, угнетается в последнюю очередь под влиянием гипоксии.

Помимо общей двигательной и дыхательной активности для оценки функционального состояния ЦНС плода в последние годы предложено использовать также изучение его окуломоторной системы. Было показано, что, наблюдая у плода движения зрачков, с 16 недель можно выявить медленные движения глазных яблок, а с 18–20 недель беременности — быстрые. При этом до 36 недель эти движения организованы в эпизоды, а в дальнейшем они циклически меняются, коррелируя с изменениями у плодов общей двигательной

активности и сердечной деятельности. Отсутствие смены периодов подвижности и неподвижности глаз или стойкое изменение их продолжительности связывают с функциональными повреждениями ЦНС у плода, проявляющимися стойкими неврологическими нарушениями у новорожденных в виде умственной отсталости и ДЦП.

У развивающегося плода способность к интегративной деятельности его центральной нервной системы может быть оценена на основании анализа организации его функциональных состояний в цикл активность—покой. Было показано, что для плодов до 20-й недели беременности характерно недифференцированное состояние. На этом этапе развития для них характерны диффузные генерализованные реакции, которые не зависят от источника начального возбуждения и обусловлены синхронной активностью всех мотонейронов спинного мозга. Эти реакции проявляются в виде двигательных автоматизмов, децелераций и кратковременных дыхательных движений типа *gasps* [3]. По мере прогрессирования беременности недифференцированное состояние постепенно замещается промежуточным, на фоне которого с 21-й недели появляются эпизоды активного, а позднее — спокойного состояния (с 23-й недели). Продолжительность промежуточного состояния, регистрируемого между активным и спокойным, с увеличением срока беременности постепенно уменьшается. Оно полностью исчезает у плода к 34 неделям [1]. По данным литературы можно сделать вывод о том, что при оценке функциональной зрелости ЦНС плода большое значение придается продолжительности переходных состояний — из спокойного к активному и наоборот. Увеличение продолжительности переходных состояний наблюдают при задержке развития плода. Процесс созревания переходных состояний у плода отражает общую зрелость циклической организации комплекса активность—покой. Таким образом, в процессе онтогенеза у плода на фоне созревания его ЦНС наблюдается формирование цикла активность—покой, который в постнатальном периоде преобразуется в истинный цикл бодрствование—сон.

В лаборатории физиологии и патофизиологии плода НИИ АГ им. Д. О. Отта РАМН на протяжении последних 15 лет проводилось изучение процессов формирования и созревания ЦНС плода, а также разработка методов диагностики их нарушений при различной акушерской и экстрагениальной патологии у матери, сопровождающейся развитием плацентарной недостаточности. Наиболее изучены нами неблагоприятные последствия созревания коры мозга во II и III триместрах беременности, когда его масса быстро увеличивается

за счет образования дендритов, синапсов и миелина, т. е. за счет созревания нейронов и развития интегративной функции ЦНС.

Исследования, проведенные на плодах-анэнцефалах, позволили выявить, что при анэнцефалии характер сердечной деятельности плода, двигательной активности и интеграции этих функций (моторно-кардиального рефлекса — *нон-стресс-теста*) определяется наличием у плода определенных структур мозга. Так, сердечный ритм — развитием продолговатого мозга, начальное становление моторно-кардиального рефлекса на базе двигательных автоматизмов — структурами среднего мозга. При этом циклической организации функциональных состояний у плодов-анэнцефалов на всем протяжении беременности не происходит. Кроме того, при анэнцефалии у плодов (вне зависимости от степени морфологического нарушения развития мозга) по сравнению с нормально развитыми плодами сопоставимого гестационного возраста значительно увеличивается в крови и в амниотической жидкости активность ВВ-креатинкиназы (рис. 1) [18].

Дальнейшие наши ретроспективные сравнительные исследования, проведенные у плодов и новорожденных, страдающих гемолитической болезнью, и от матерей с сахарным диабетом I типа, выявили, что основными универсальными маркерами нарушений функции ЦНС плодов, значения которых коррелировали со степенью неврологических нарушений у них после рождения, являются следующие. *Функциональные* — снижение амплитуды моторно-кардиального рефлекса (*нон-стресс-тест*) и осцилляций сердечного ритма, увеличение продолжительности промежуточной и укорочение продолжительности спокойной фаз цикла активность—покой (рис. 2).

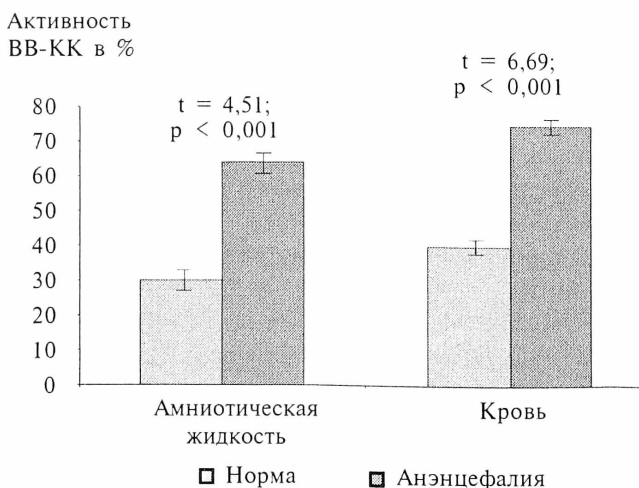


Рис. 1. Содержание ВВ-креатинкиназы в амниотической жидкости и крови плодов в норме и при анэнцефалии во II триместре беременности

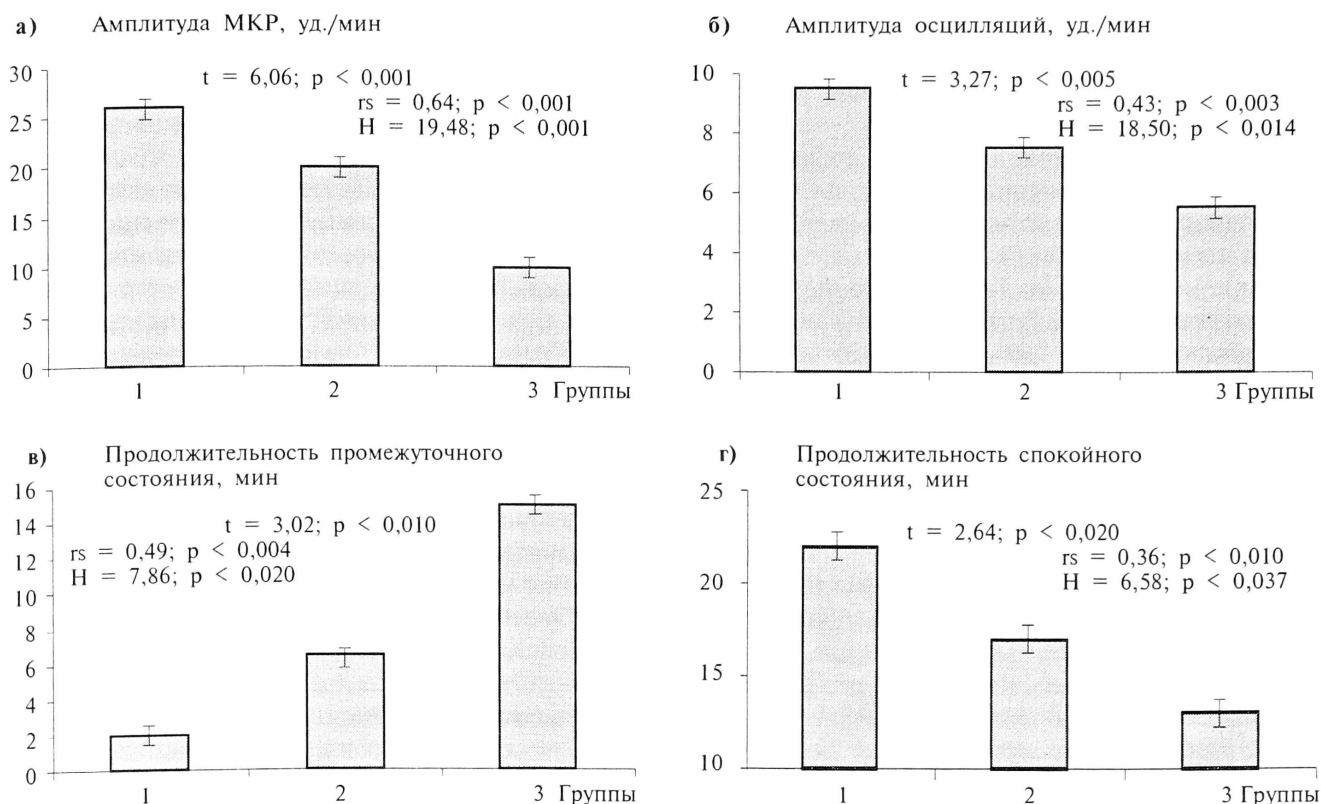


Рис. 2. Зависимость показаний цикла активность—покой у плодов основных групп в III триместре беременности от степени тяжести неврологических нарушений, выявляемых у них в ранний неонатальный период

Биохимические — повышение в крови у плодов активности ВВ-креатинкиназы (рис.3) и увеличение уровня нейроспецифической снотазы — маркера тяжелых функциональных нарушений их ЦНС (рис. 4).

Оценка неврологического статуса новорожденных включала определение активного, пассивного, постурального тонуса и безусловных рефлексов по методу С. Amiel-Tison и S. A. Dergassies в модификации Б. А. Фоменко [9]. При этом стойко

сохраняющаяся диссоциированная задержка формирования тонических и рефлекторных реакций на 1–4 недели от гестационного возраста новорожденного являлась диагностическим критерием тяжелого нарушения его ЦНС. В последующем она сопровождалась задержкой психомоторного развития ребенка на первом году жизни. Выявляемая равномерная задержка становления тонических и рефлекторных реакций на 1–2 неделе, давала основание полагать, что при своевременном

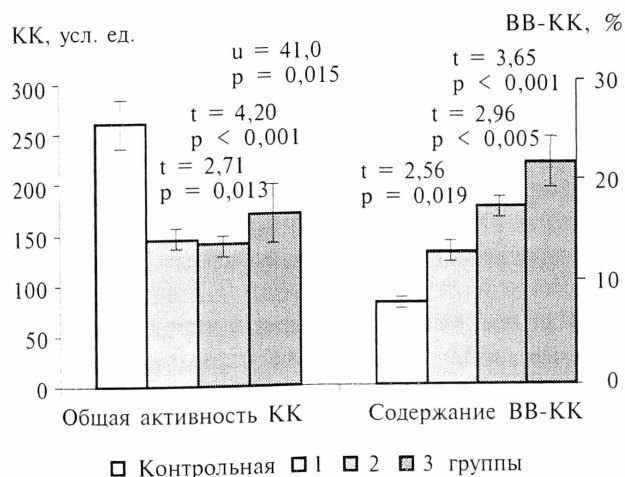


Рис. 3. Общая активность и содержание ВВ-изофермента креатинкиназы в крови плодов основных групп по отношению к контрольной в III триместре беременности

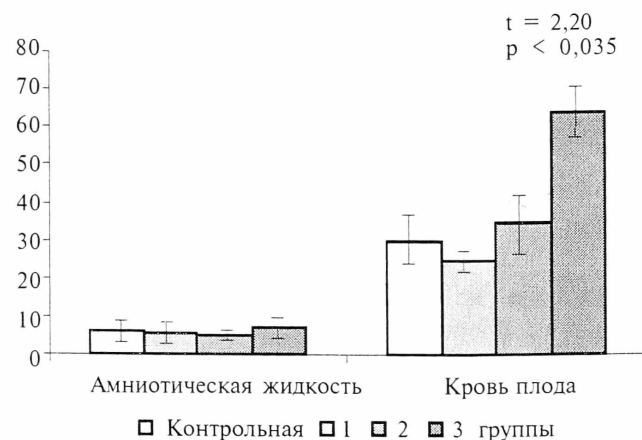


Рис. 4. Содержание нейроспецифической снотазы в амниотической жидкости и крови плодов в III триместре беременности в основных и контрольных группах

применении терапии под наблюдением невропатолога психомоторное развитие этих детей будет соответствовать возрастной норме к концу первого года жизни.

Максимальные изменения показателей сердечного ритма плода в сторону снижения амплитуд осцилляций и моторно-кардиального рефлекса, а также параметров цикла активность-покой в сторону укорочения спокойного состояния и удлинения продолжительности промежуточного состояния было обнаружено у тех плодов, которые в раннем неонатальном периоде имели диссоциированную задержку становления тонических и рефлекторных реакций. Эта же группа плодов имела максимальные уровни активности нейроспецифических креатинкиназы (в 2,9 раз превышающие таковые в крови здоровых плодов) и ендолазы в пуповинной крови. Кроме того, нами было обнаружено, что в пуповинной крови плодов женщин, страдающих сахарным диабетом I типа, на протяжении беременности наблюдается достоверно более высокий уровень активности ВВ-креатинкиназы. Этот процесс характеризует повышение проницаемости мембран нейронов и отражает повреждение ЦНС плода на клеточном уровне.

Кроме того, был проанализирован характер дыхательной активности у обследованных групп плодов. Она была представлена тремя разновидностями дыхательных движений. У плодов, имевших при рождении диссоциированную задержку тонических и рефлекторных реакций, она характеризовалась либо ее полным отсутствием, либо преобладали более частые и регулярные движения по сравнению с нормой (тип «в» на рис. 5). Изменения характера дыхательной активности у таких плодов могут быть обусловлены нарушениями структур среднего мозга и ретикулярной формации, играющей существенную роль в координации работы дыхательного центра продолговатого мозга.

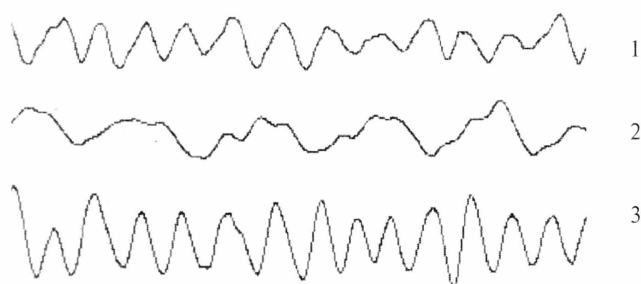


Рис. 5. Графическое изображение различных типов дыхательных движений плодов

- 1 — тип «а» — не отличающиеся по частоте и регулярности от таковых при физиологическом течении беременности;
- 2 — тип «б» — более редкие и менее регулярные, чем в норме;
- 3 — тип «в» — более частые и регулярные, чем в норме

Нами были проведены исследования становления цикла активность-покой у плодов при многоплодной беременности. Было выявлено, что в 60 % случаев у плодов двоен цикл активность-покой не формировался вплоть до окончания беременности. У остальных — наблюдалась задержка созревания цикла, не зависящая от типа плацентации, характеризовавшаяся меньшей продолжительностью спокойного и большей длительностью промежуточного его состояний. Функциональные нарушения развития ЦНС плодов двоен, проявляющиеся равномерной задержкой становления тонических и рефлекторных реакций в раннем неонатальном периоде, сочетались у них с отсутствием циклической смены функциональных состояний.

Допплерометрические исследования кровотока в магистральных артериях функциональной системы мать-плацента-плод, проведенные при беременности, сочетающейся с сахарным диабетом I типа, и при многоплодии, позволили выявить адаптивные и патологические гемодинамические реакции мозгового кровотока, выявляемые на фоне рано развивающейся плацентарной недостаточности. Так, у плодов женщин, страдающих сахарным диабетом I типа, по сравнению с плодами при физиологической беременности наблюдалось более раннее появление диастолического кровотока (с 10-й недели беременности) и более низкие значения пульсационного индекса (в 10–12 недель) в средней мозговой артерии. При этом при декомпенсированном течении заболевания величина сосудистого сопротивления в этом сосуде была почти в 2 раза меньше по сравнению с компенсированным течением. Подобные реакции мы рассматриваем как адаптивные, направленные на обеспечение кровоснабжения головного мозга на фоне рано развивающейся плацентарной недостаточности. В 19–20 недель у плодов при сахарном диабете, напротив, наблюдалось более высокое сосудистое сопротивление в средней мозговой артерии по сравнению с плодами при физиологической беременности. Эти данные свидетельствуют о прогрессировании плацентарной недостаточности. Наибольшее предсказательное значение для раннего выявления возможного развития функциональных неврологических нарушений у плода и новорожденного имел выявление повышенной сосудистой резистентности в артерии пуповины в 23–24 недели беременности.

При многоплодии равномерная задержка становления тонических и рефлекторных реакций наблюдалась у тех новорожденных, у которых в антенатальный период наблюдалась повышенная сосудистая резистентность в артерии пуповины в 28–32 недели. Она чаще формировалась при диссоциированном развитии плодов. Кроме того,

гипотрофия плодов двоен II и III степени всегда сопровождалась отсутствием формирования цикла активность—покой и сочеталась с равномерной задержкой формирования тонических и рефлекторных реакций [6].

В последние годы нами были проведены исследования по изучению развития мозга на ранних этапах эмбриогенеза. Совместно с сотрудниками отдела морфологии Института экспериментальной медицины РАМН были изучены процессы пролиферации, миграции, дифференцировки, апоптоза в развивающемся головном мозге плодов при физиологической беременности и сахарном диабете I типа у 6–13 недельных эмбрионов человека. Сравнительное исследование пролиферативных процессов в закладке неокортекса с помощью иммуоцитохимических исследований распределения PCNA (ядерного антигена пролиферирующих клеток) при физиологической беременности и при сахарном диабете I типа показали отсутствие различий в распределении PCNA-позитивных клеток. Этот факт свидетельствует об отсутствии нарушений пролиферации нейроэпителиальных клеток в закладке неокортекса эмбрионов при сахарном диабете I типа.

Для изучения процессов апоптоза в ткани развивающегося мозга эмбрионов была использована иммуоцитохимическая реакция на белок bcl-2. Наиболее выраженная реакция на этот белок при физиологической беременности была выявлена в эпителии крыши IV желудочка и эпителии сосудистого сплетения ромбовидного мозга. Этот феномен может объясняться особым значением каждой из клеток однослойной крыши IV желудочка в обеспечении эмбрионального гематоликворного барьера. Выявленная как при физиологической беременности, так и при сахарном диабете I типа неравномерность распределения bcl-2-экспрессирующих клеток в развивающемся мозге, свидетельствует о неодинаковой устойчивости различных отделов мозга к апоптозу. Высокий уровень экспрессии этого белка в тех или иных отделах развивающегося мозга (например, радиальной глии) свидетельствует об их повышенной устойчивости к процессам клеточной гибели и приоритетном значении в обеспечении нормального нейростогенеза [5]. Таким образом, грубых нарушений тканевой организации и нейростогенеза головного мозга эмбриона, развивающегося при сахарном диабете I типа, нами обнаружено не было. Однако у плодов при декомпенсированном длительно текущем диабете I типа наблюдалось отставание размеров эмбриона и его головного мозга от гестационного возраста, сопровождавшееся выявляемой при электронной микроскопии отечностью ворсин хориона и их

недостаточной васкуляризацией. Эти процессы характеризуют раннее развитие плацентарной недостаточности.

Достигнутые в последние годы перинатологами успехи в изучении патогенеза и диагностике неврологических нарушений плода сделали очевидным тот факт, что нарушения развития центральной нервной системы следует диагностировать как можно раньше, а перинатальная неврология как наука должна носить профилактический характер. Усилия акушеров в первую очередь должны быть направлены на лечение и профилактику акушерских и экстрагенитальных заболеваний у беременной, которые являются причиной развития первичной и вторичной плацентарной недостаточности. Как известно, она сопровождается хронической гипоксией плода, на фоне которой нарушается развитие центральной нервной системы. Приоритетным направлением следует считать разработку и поиск новых методов ранней диагностики перинатальных неврологических нарушений, а также новых лекарственных средств, обладающих нейропротективными свойствами.

Проблема профилактики функциональных нарушений развития ЦНС у новорожденных в последние годы приобрела особое значение. Это связано во многом с успехами современных репродуктивных технологий, которые расширили возможности для наступления беременности и ее последующего вынашивания у женщин, входящих в группу высокого риска по развитию перинатальной патологии, в том числе неврологической, у плода. Рождение же детей с тяжелыми нарушениями координационной и интеграционной функции ЦНС, а также с минимальными мозговыми дисфункциями является серьезной медико-социальной проблемой для общества. Это определяет необходимость поиска путей ее решения.

Литература

1. Белич А. И., Нацвлишвили В. В. Становление цикла «активность—покой» плода человека // Вестник АМН СССР. — 1989. — № 3. — С. 35–40.
2. Богданов О. В. Афферентация как ведущий фактор эволюционно-онтогенетической организации мозга // Физиол. журнал. — 1990. — Т. 76. — № 12. — С. 1659–1667.
3. Гармашова Н. Л., Константинова Н. Н., Белич А. И. К вопросу о становлении рефлекторной деятельности // Ж. эволюц. биол. и физиол. — 1998. — Т. 34. — № 1. — С. 96–106.
4. Евсюкова И. И., Кошелева Н. Г. Сахарный диабет. Беременные и новорожденные. — СПб: Специальная литература, 1996. — 296 с.
5. Коржевский Д. Э., Галантова О. Е., Павлова Н. Г. Экспрессия белка bcl 2 в головном мозге эмбриона человека // Морфология. — 2002. — Т. 122. — № 5. — С. 29–32.

6. Прохорова В. С., Павлова Н. Г., Козлов В. В., Новикова А. В. Гипотрофия плода при многоплодной беременности: антропометрические и гемодинамические критерии ранней антенатальной диагностики//Журнал акушерства и женских болезней. — 2001. — Т. L. — С. 29–33.
7. Савельева Г. М., Сичинава Л. Г., Панина О. Б., Куцер М. А. Пути снижения перинатальной заболеваемости и смертности//Южно-Рос. мед. журнал. — 1999. — № 2–3. — С. 13–18.
8. Amiel-Tison C., Grenier A. Evaluation neurologique du nouveau-ne et du nourrisson Masson.-Paris, 1980.
9. Andronikou S., Bairaktari E., Vasiliadou A. D. et al. Clinical significance of creatine kinase isoenzymes for fetal asphyxia in women at labor//Fetal Diagn. Ther. — 1995. — Vol. 10. — N 1. — P. 1–6.
10. Caviness V. S., Pinto-Lord M. C., Evrard. The development of laminated pattern in the mammalian cortex//Morphogenesis and pattern formation/Eds. L. L. Brinkley, B. M. Carlson, T. G. Connelly/N.-Y.: Raven Press, 1981. — P. 103–126.
11. Hara A., Hirose Y., Wang A. et al. Localization of Bax and Bcl-2 proteins, regulators of programmed cell death, in the human central nervous system//Virch. Arch. Abt. A. Path. Anat. — 1996. — Bd. 429. — N 4–5. — S. 249–253.
12. Hetzel B. S. Introduction//In: Fetal Brain Disorders/Eds. B. S. Hetzel, R. M. Smith, amsterdam. — 1981. — P. 1–13.
13. Hockenbery D. M. Bcl-2, a novel regulator of cell death/Bioessays. — 1995. — Vol. 17. — N 7. — P. 631–638.
14. Hyman S. E. Mental illness: genetically complex disorders of neural circuitry and neural communication//Neuron. — 2000. — Vol. 28. — P. 321–323.
15. Jensen F., Tsuji M., Offutt M. et al. Profound, reversible energy loss in the hypoxic rat brain//Dev. Brain Res. — 1993. — Vol. 73. — P. 99–105.
16. Lyslova S. N., Stephanov V. E. Phosphagen Kinases.- Florida, Boston: CRS Press, 1991. — 222 p.
17. Page E. W., Villee C. A., Villee D. B. Human reproduction.—3-d edition. Philadelphia, London, 1981.
18. Pavlova N. G., Konstantinova N. N., Arutjunyan A. V. Functional and biochemical criteria for investigation of brain development disorders//The International Journal of Developmental Neuroscience. — 1999. — Vol. 17. — N. 8. — P. 839–848.
19. Richardson B. S. Fetal behavioural alterations with hypoxia/asphyxia//XXXIII Int. Congress of Physiol. Sciences. Abstr.-St-Petersburg, 1997. — P. 065.01
20. The World health report. Mental health: new understanding, new hope. — Geneva, 2001. — P. 169.
21. Van der Knaap M. S., Valk J. MR imaging of the various stages of normal myelination during the first year of life//Neuroradiology. — 1990. — Vol. 31. — P. 459–470.
22. Visser G. H., Prechtl H. F. R. Movements and behavioural states in the human fetus//Fetal and Neonatal Development/Eds. C. T. Jones. N.-Y., 1988. — P. 581–590.
23. Vries J. I. P., Visser G. H., Prechtl H. F. R. Fetal behaviour in early pregnancy//Eur. J. Obstet. Gyn. Reprod. Biol. — 1986. — Vol. 21. — P. 271–276.
24. Weiss E., Ulrich S., Berle P., Picard-Maureau A. CK-BB as indicator of prenatal brain-cell injury in fetuses with absent or reverse end-diastolic flow velocities in the umbilical arteries//J. Perinat. Med. — 1994. — Vol. 22. — N 3. — P. 219–226.

NEUROLOGY OF A FETUS — OPPORTUNITY AND PROSPECT OF RESEARCH

Pavlova N. G., Konstantinova N. N.

■ **The summary:** The article presents literary review about fetal CNS development and its disorders, own investigation results of pathogenesis, diagnostic methods of fetal neurological disorders in different obstetrical and extragenital pathology in pregnant women.

■ **Key words:** perinatal neurology, «rest-activity» cycle, criteria for neurological disorders, CNS development



Г. В. Гриненко¹, К. В. Шалепов²,
Е. В. Шипицина³,
М. Домейка³,
А. М. Савичева²,
Э. К. Айламазян²

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ УРОГЕНИТАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ У ЖЕНЩИН

¹ Санкт-Петербургский

Государственный медицинский
университет им. акад. И. П. Павлова;

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

³ Шведский институт по контролю
инфекционных заболеваний,
г. Уппсала, Швеция

■ В статье представлены результаты скринингового обследования 905 посетительниц женских консультаций Санкт-Петербурга и Ленинградской области.

Инфекционные заболевания урогенитального тракта диагностированы у 65,5% женщин, из которых у 53,5% было бессимптомное течение заболевания, что важно в эпидемиологическом плане. Анализ анкетных данных проводился относительно предполагаемых факторов риска и характерных симптомов заболеваний. Значимыми факторами риска явились – молодой возраст, раннее начало половой жизни, случайные половые связи, наличие ИППП в анамнезе, а также беременность.

■ Ключевые слова: урогенитальные инфекции, диагностика, факторы риска

Введение

Проблема инфекционных заболеваний женских половых органов остается одной из самых актуальных как в России, так и за рубежом. По данным ВОЗ, инфекции, передающиеся половым путем (ИППП), являются наиболее распространенными в мире [12]. Высокая заболеваемость, поражение населения репродуктивного возраста и последствия ИППП такие, как бесплодие у женщин определяют повышенный интерес к этой проблеме. По данным литературы, общая частота инфекционно-воспалительных заболеваний женской половой системы в структуре гинекологической патологии составляет около 60 %. Одно из первых мест занимают инфекционно-воспалительные заболевания нижнего отдела гениталий, вызванные прежде всего условно-патогенными микроорганизмами. Общая частота вагинальных инфекций и дисбиотических состояний в структуре инфекционно-воспалительных заболеваний женской половой системы варьирует от 30 до 80 % [2, 8], а у больных с воспалительными заболеваниями матки и придатков составляет более 70 % [11].

Изучение закономерностей распространения урогенитальных инфекций, разработка и внедрение методов ранней диагностики этих инфекций имеет важное медицинское и социальное значение. Наше исследование основано на использовании метода микроскопии мазков из нижних отделов гениталий непосредственно на амбулаторном приеме. Микроскопия генитальных мазков представляет интегральную часть клинического обследования пациентки. Это простой, быстрый и недорогой метод, позволяющий врачу оценить качество взятого материала, идентифицировать по морфологии микроорганизмы и посчитать количество лейкоцитов для оценки степени выраженности воспалительной реакции. Микроскопия даст возможность быстрого построения врачебного диагноза с осмысливанием всех деталей, выявляемых при клиническом осмотре и при микроскопии мазков из уретры, влагалища, цервикального канала, а в ряде случаев дает дополнительную информацию для выбора других методов обследования пациента [1].

Целью работы явилось исследование частоты встречаемости инфекций урогенитального тракта среди посетительниц женских консультаций, выявление факторов риска и характерных симптомов.

Материал и методы

Проведение работы. Обследование женщин проводилось в женских консультациях Санкт-Петербурга и Ленинградской области. Микробиологические исследования материалов проведены в лаборатории микробиологии Института акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН.

Исследуемая популяция. Для выполнения поставленной задачи было обследовано 905 женщин различного возраста. В свое исследование мы включали каждую третью женщину, обратившуюся за гинекологической помощью в лечебно-профилактические учреждения.

В работе использовали комплекс клинических и лабораторных методов исследования.

Анкетирование. Каждой пациентке, участвующей в исследовании, было предложено заполнить анкету. Изучаемые параметры отражали возраст, семейное положение, сведения об образовании, социальном положении, пристрастии к алкоголю и табакокурению, перенесенных заболеваниях и т. д.

После получения необходимых анамнестических данных проводилось комплексное гинекологическое обследование.

Клинические материалы. Взятие материала для микроскопического исследования и микроскопию урогенитальных мазков проводили непосредственно на приеме. Материалами для микроскопического исследования являлись отделяемое влагалища, цервикального канала шейки матки и уретры. Для взятия материала применяли одноразовые пластиковые бактериологические петли объемом 1 мкл и 10 мкл, ватные тампоны и специальные щеточки (Med Scan, Швеция).

Микроскопия. При микроскопии нативных влагалишных мазков обращали внимание на наличие подвижных форм трихомонад, ключевых клеток, мицелия дрожжеподобных грибов. При микроскопии окрашенного метиленовым синим влагалишного мазка обращали внимание на соотношение между эпителиальными клетками и полиморфноядерными лейкоцитами (ПЯЛ), лактобацилл и других микроорганизмов. Микроскопия материала, полученного из цервикального канала и уретры, проводилась после окрашивания мазков метиленовым синим. При наличии обильных выделений из цервикса и более 20 ПЯЛ при увеличении $\times 100$ устанавливался диагноз цервицит. Уретрит ставился при обнаружении более 10 ПЯЛ в поле зрения при увеличении микроскопа $\times 100$.

Исследование на хламидии. Для исследования на хламидии использовали соскобные материалы со слизистой уретры и цервикального канала. Предварительно сухим тампоном убиралась слизистая пробка и выделения из цервикального канала. Далее, в цервикальный канал на глубину 1–2 см вводилась специальная щеточка Cytobrush (Швеция), которую вращали в цервикальном канале 15 секунд. Взятый материал распределяли на предметном стекле для исследования методом прямой иммунофлюоресценции (ПИФ) или помещали в пробирку со специально приготовленной транспортной средой (чаще использовалась среда 2SP в количестве 1,0 мл) для культурального метода или метода полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Постановка ПИФ, ПЦР и выделение *C. trachomatis* в культуре клеток проводилось по методике, описанной К. В. Шалено (2001) [6].

Статистическая обработка произведена с использованием программы JMP (SAS).

Результаты исследования

Всего обследовано 905 женщин в возрасте от 15 до 50 лет. Средний возраст составил 26,9 (СІ 26,6–27,4) лет.

В исследуемой популяции в браке состояло 502 (55,4 %) женщины. Высшее образование имели 40,9 % ($n = 371$), среднее специальное — 37,7 % ($n = 340$), среднее — 21,4 % ($n = 194$) обследованных. Служащие составили 42,3 % ($n = 383$), домохозяйки — 21,3 % ($n = 193$), студенты — 18,9 % ($n = 171$). Среди обследованных женщин 28,8 % ($n = 261$) были курящие, 56 % ($n = 507$) употребляли алкоголь по праздникам, 13 % ($n = 118$) употребляли алкоголь раз в месяц и 20,8 % не употребляли алкоголь.

Причиной обращения в 54,1 % ($n = 490$) случаев явился профилактический осмотр, 45,9 % ($n = 415$) пришли на прием по поводу жалоб. Наиболее часто встречающимися жалобами были жалобы на выделения из половых путей, зуд и боли внизу живота. Характер жалоб представлен в табл. 1. Длительность заболевания от появления симптомов до обращения к врачу в среднем составила шесть дней.

Из данных анамнеза, полученных при опросе 905 женщин, видно, что наиболее частыми заболеваниями, перенесенными женщинами в прошлом, явились заболевания, вызванные *C. trachomatis*, кандидоз, сальпингит и трихомониаз. Наличие инфекций урогенитального тракта в анамнезе у обследованных женщин отражено в табл. 2.

Беременные женщины составили 18,1 % обследуемой популяции. У одной третьей части обследованных женщин в анамнезе были роды,

Таблица 1

Жалобы при обращении (n=905)

Характер жалоб	Число женщин	%
Выделения из половых путей	292	32,3 ± 1,6
Зуд в области гениталий	170	17,9 ± 1,3
Боль внизу живота	130	14,3 ± 1,2
Диспареуния	74	8,2 ± 0,9
Неприятный запах	65	7,2 ± 0,9
Учащенное мочеиспускание	46	5,1 ± 0,7
Болезненное мочеиспускание	39	4,3 ± 0,7
Высыпания на половых органах	47	4,3 ± 0,7
Кровянистые выделения из половых путей	38	4,2 ± 0,2

Таблица 2

Инфекционно-воспалительные заболевания в анамнезе обследованных женщин (n=905)

Заболевание в анамнезе	Число женщин	%
Хламидиоз	196	21,7 ± 1,4
Кандидоз	192	21,2 ± 1,4
Сальпингит	141	15,6 ± 1,2
Трихомониаз	96	10,6 ± 1,0
Бактериальный вагиноз	82	9,1 ± 0,9
Кондиломатоз	52	5,8 ± 0,8
Герпес	42	4,7 ± 0,7
Уретрит	37	4,1 ± 0,7
Гонорея	19	2,1 ± 0,5
Сифилис	16	1,8 ± 0,4

у 42,5 % — аборт, у 11 % — самопроизвольный выкидыш. От бесплодия лечились 11,2 % (n = 101) обследованных женщин.

На вопрос о возрасте начала половой жизни ответили 883 пациентки, из которых 55,4 % (n = 489) начали половую жизнь до 18 лет. Возраст начала половой жизни варьировал между 14 и 28 годами, но большинство женщин начало половую жизнь в 17–18 лет. Средний возраст начала половой жизни составил 18,56 ± 2,37 (рис. 1).

Из 905 обследованных женщин 67,5 % (n = 611) использовали какие-либо контрацептивные средства. Контрацепцию не использовали 32,5 % (n = 294). Из 611 женщин, использовавших средства контрацепции, указали, что использовали презерватив 50,6 % (n = 309), причем 81,6 % (n = 252) из них использовали только презерватив, а остальные 18,4 % (n = 57) использовали презерватив в сочетании с другими методами контрацепции (прерванный половой акт, спринцевание, свечи, календарный метод и др.).

На вопрос о наличии случайных половых связей отказались отвечать 12,3 % (n = 111) пациенток. Из 794 женщины, ответивших на вопрос, 14,2 % (n = 113) указали на наличие случайных половых связей и 85,7 % (n = 681) отрицали случайные половые связи.

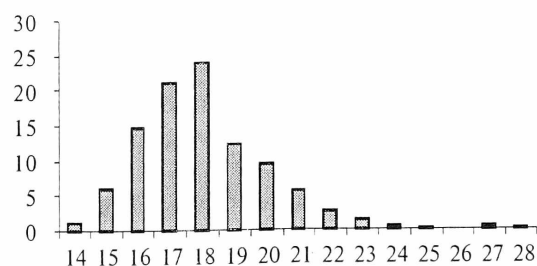


Рис. 1. Возраст начала половой жизни

В исследуемой популяции все женщины указали, что их половым партнером является мужчина. В отношении числа половых партнеров было отмечено, что их число возрастает со временем. Так за 6 месяцев до опроса от 2 до 5 половых партнеров имело 7,6 %; за 12 месяцев — то же количество половых партнеров имело уже 14,8 % обследованных женщин, а за всю жизнь — 45,2 % (рис. 2).

Среди заболеваний урогенитального тракта, перенесенных половыми партнерами ранее, на первом месте стоит хламидиоз, за ним трихомониаз и генитальный герпес. Среди заболеваний урогенитального тракта, диагностированных в настоящее время, хламидиоз также вышел на первое место, далее идет трихомониаз, гонорея и кандидоз. Сведения о диагностированных и перенесенных половым партнером ИППП смогли предоставить 169 женщин (табл. 4).

В результате проведенных лабораторных исследований инфекционно-воспалительные заболевания урогенитального тракта были выявлены у 602 посетительниц женских консультаций. Частота бактериального вагиноза составила 20 % (n = 181), из них жалобы предъявляли 53 % (n = 96), на выделения из половых путей жаловались 43,7 % (n = 79).

Микроскопия нативных и окрашенных метиленовым синим мазков выявила вагинит в 270

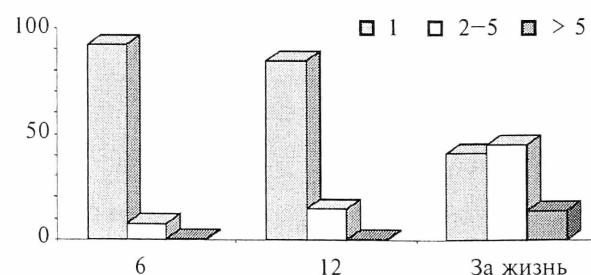


Рис. 2. Количество половых партнеров у обследованных женщин за различные промежутки времени

Таблица 4

Распространенность урогенитальных инфекций у половых партнеров обследованных женщин

Инфекция	В настоящее время (n=96)		В анамнезе (n = 169)	
	число	%	число	%
Хламидиоз	45	46,9 ± 5,1	84	49,7 ± 3,8
Гонорея	3	3,2 ± 1,8	21	12,4 ± 2,5
Сифилис	3	3,2 ± 1,8	9	5,3 ± 1,7
Трихомониаз	9	9,4 ± 2,9	37	21,8 ± 3,2
Герпес	8	8,4 ± 2,8	15	8,8 ± 2,2
Кандидоз	3	3,2 ± 1,8	17	10,1 ± 2,3

из 905 случаев (29,8 %). Кандидозный вульвовагинит диагностирован у 133 пациенток, неспецифический бактериальный вагинит — у 138 и у 1 пациентки выявлен трихомониаз. У 45,6 % женщин имелись какие-либо жалобы, из них 37 % жаловались на выделения из половых путей, 54,4 % жалоб не предъявляли.

Цервицит диагностирован у 321 пациентки (35,5 %), причем у 204 (63,6 %) из них цервицит сочетался с бактериальным вагинозом или вагинитом. У 39,5 % (n = 158) женщин имелись какие-либо жалобы, из них 98 (85,2 %) предъявляли жалобы на выделения.

Хламидии были выявлены в 45 случаях (4,97 %). При клиническом и микроскопическом исследовании установлен диагноз цервицита у 29 (64,4 %) из 45 пациенток. В 22 случаях хламидиоз протекал на фоне бактериального вагиноза и в 17 случаях на фоне вагинита. Жалобы предъявляли 23 пациентки, из них на выделения из половых путей жаловались 18 женщин.

Следует подчеркнуть, что хламидиоз, цервицит, вагинит достоверно чаще встречались в возрастной группе до 30 лет ($p = 0,0002$), различий в частоте встречаемости бактериального вагиноза в этих возрастных группах не получено (рис. 3).

По наличию инфекции урогенитального тракта популяцию разделили на группы: женщины

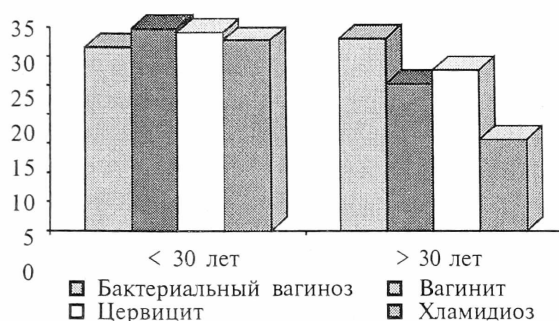


Рис. 3. Встречаемость инфекций урогенитального тракта в различных возрастных группах

с бактериальным вагинозом, вагинитом, цервицитом, хламидиозом, которые сравнивались с контрольной группой (n = 303) практически здоровых женщин. Возраст, причина обращения, образование, социальный статус, наличие вредных привычек, метод контрацепции, возраст начала половой жизни, количество половых партнеров, случайные половые связи, наличие в анамнезе ИППП рассматривались как предполагаемые факторы риска.

Значимые ($p < 0,05$) факторы риска и жалобы, предъявляемые пациентками с бактериальным вагинозом, вагинитом, цервицитом и хламидиозом, представлены в табл. 5. Риск развития бактериального вагиноза и вагинита был выше у незамужних женщин. Начало половой жизни до 19 лет увеличивало риск наличия бактериального вагиноза, вагинита и цервицита в 1,6–1,8 раза. Наличие случайных половых связей дает в 2,5 раза более высокую вероятность наличия цервицита и хламидиоза. У беременных в 2,5 раза чаще выявлялся вагинит и хламидиоз, и в 1,9 раза цервицит. Наличие ИППП в анамнезе увеличивало риск бактериального вагиноза, вагинита и цервицита. При сравнении групп по образовательному уровню, социальному статусу, наличию вредных привычек значимых различий выявлено не было.

Пациентки, обратившиеся за медицинской помощью в связи с наличием каких-либо жалоб, имели более высокий риск развития бактериального вагиноза и цервицита. Анализ жалоб пациенток показывает, что наиболее характерными для бактериального вагиноза явились жалобы на вагинальные выделения и неприятный запах этих выделений. Для вагинита наиболее характерны вагинальные выделения и зуд, для цервицита — диспареуния. Болезненность при половом контакте и жалобы на вагинальные выделения чаще встречались при хламидиозе.

Обсуждение

Проблема инфекционно-воспалительных заболеваний женской половой системы является одной из самых актуальных в современном акушерстве, гинекологии, перинатологии в связи с многочисленными негативными последствиями для репродуктивного здоровья женского организма [9, 10, 13]. Проблематика инфекционных заболеваний женской половой системы в Санкт-Петербурге и Ленинградской области в настоящее время мало описана. В данной работе мы поставили перед собой задачу оценить частоту встречаемости инфекций урогенитального тракта у женщин, посещающих женские консультации, а также выявить факторы риска и характерные симптомы инфекций.

Таблица 5

Степень риска развития урогенитальной инфекции

Заболевание Фактор риска	Бактериальный вагиноз			Вагинит			Цервицит			C. trachomatis		
	OR*	CI 95%**	p	OR	CI 95%	p	OR	CI 95%	p	OR	CI 95%	p
Семейный статус не замужем	1,5	0,006–0,37	0,04	1,44	0,02–0,35	0,03						
Начало половой жизни до 19 лет	1,8	0,07–0,49	0,007	1,6	0,06–0,42	0,008	1,8	0,004–0,5	0,02			
Случайные половые связи							2,6	0,20–0,76	0,0007	2,4	0,02–0,81	0,03
Беременность				2,58	0,26–0,69	0,001	1,9	0,04–0,59	0,02	2,4	0,05–0,79	0,02
Наличие ИППП в анамнезе	1,8	0,11–0,48	0,002	1,53	0,04–0,37	0,01	1,85	0,08–0,53	0,006			
Наличие жалоб	1,7	0,09–0,46	0,004				1,5	0,01–0,41	0,06			
Вагинальные выделения	2,8	0,31–0,71	0,001	2,11	0,19–0,56	0,001				2,4	0,10–0,75	0,009
Зуд				1,6	0,03–0,45	0,02						
Неприятный запах	6,5	0,59–1,3	0,001									
Боль при половом контакте							3,27	0,22–0,97	0,002	3,2	0,03–1,06	0,02

* OR — вероятность шансов

** CI — доверительный интервал.

Для изучения распространенности инфекций урогенитального тракта среди посетительниц женских консультаций мы провели скрининговое исследование, включавшее сбор анамнеза, комплексное гинекологическое обследование, методы прямой микроскопии и методы диагностики хламидиоза.

В результате исследования инфекции урогенитального тракта диагностированы у 65,5 % посетительниц женских консультаций, из которых у 53,5 % было бессимптомное течение заболевания, что очень важно в эпидемиологическом плане, поскольку в этой ситуации у женщин нет повода обращаться к врачу. Некоторые исследования демонстрируют зависимость распространения инфекций урогенитального тракта с социальным статусом и уровнем образования [5]. Наше исследование не показало достоверных различий в частоте встречаемости заболеваний среди женщин с различным социальным и образовательным уровнем.

Наиболее частой причиной обращения женщин к гинекологу являлись жалобы на влагалищные выделения. По данным литературы, синдром влагалищных выделений в большинстве случаев связан с вагинальной инфекцией или цервицитом гонококковой и хламидийной этиологии [17]. Однако в последние годы связь синдрома влагалищных выделений с инфекцией цервикального канала подвергается переоценке. Имеются немногочисленные исследования, выявляющие статистически значимую связь между вагинальными

выделениями и цервикальной инфекцией, а там, где она выявляется, часто имеет место совпадение цервикальной инфекции с трихомониазом и бактериальным вагинозом [16]. В нашем исследовании синдром влагалищных выделений был характерен для вагинальной инфекции и цервицита хламидийной этиологии. Связь между неспецифическим цервицитом и синдромом влагалищных выделений не выявлена. Влагалищные выделения в определенной мере отражают этиологию заболевания [4, 14]. Так, бактериальный вагиноз достоверно чаще сопровождался выделениями с неприятным запахом, вагинит проявлялся выделениями и зудом, для цервицита характерным симптомом была боль при половом акте.

Один из наиболее существенных факторов риска — сексуальное поведение. Показательным является возраст начала половой жизни. В исследуемой популяции 55,4 % женщин имели опыт сексуальных отношений до 18 лет. Возраст начала половой жизни до 19 лет вдвое увеличивал риск урогенитальной инфекции. Незамужние женщины имели несколько больший риск развития бактериального вагиноза и вагинита. Весьма показательной характеристикой сексуального поведения явилось наличие случайных половых связей, что увеличивало риск цервикальной инфекции.

Среди женщин исследуемой популяции выявлена высокая распространенность *C. trachomatis* в анамнезе — 21,7 %. В нашем исследовании частота выявления *C. trachomatis* составила 5 %.

Такие значительные различия объясняются широко распространенной гипердиагностикой урогенитальных инфекций, вызванных *C. trachomatis*, из-за отсутствия лабораторных стандартов [6].

Исследование продемонстрировало низкую осведомленность женщин о сексуальном здоровье их партнеров. Сексуальный анамнез полового партнера был известен только 18,6 % женщин исследуемой популяции. В США проводились исследования уровня риска инфицирования при сексуальных взаимоотношениях между молодыми женщинами и их партнерами и уровня осознания женщинами этого риска. Почти все женщины охарактеризовали своих половых партнеров как «не рискованных» или «мало рискованных», несмотря на то, что около половины женщин никогда не обсуждали с партнерами их сексуальный анамнез [15].

Таким образом, в результате проведенных исследований выявлена высокая распространенность инфекций урогенитального тракта среди посетительниц женских консультаций Санкт-Петербурга и Ленинградской области, преобладание бессимптомного течения инфекций. Было показано, что молодой возраст, раннее начало половой жизни, случайные половые связи, ИППП в анамнезе, низкая осведомленность о состоянии здоровья сексуального партнера являются факторами риска инфекций урогенитального тракта. Подводя итог, следует подчеркнуть необходимость изучения факторов риска ИППП, выделение групп риска ИППП, проведение среди женщин этих групп скрининговых и просветительских программ, направленных на предупреждение, раннее выявление и лечение ИППП. Значительное снижение распространения ИППП наблюдается в странах, где были введены программы по купированию ИППП [7].

Дальнейшее совершенствование профилактических программ по снижению заболеваемости ИППП в нашей стране является задачей первостепенной важности, так как только профилактика последствий ИППП может улучшить репродуктивное здоровье женщин.

Литература

1. Вагорас А., Савичева А., Галлен А., Домейка М. Основы микроскопии мазков мочеполового тракта. — Упсала-СПб. — изд. «КАТА», Каунас. — 2001. — С. 42.
2. Жамсаранова Ж. Д., Стрижова Н. В. Клинико-лабораторная диагностика воспалительных заболеваний нижних отделов женских половых органов//Мать и дитя : Материалы 2-го Рос. форума, Москва, сент. 2000 г. — М., 2000. — С. 216.
3. Зорина И. В., Курскова О. А., Крутцова О. В. Современные подходы к диагностике и лечению инфекций, передаваемым половым путем, у женщин с нарушением репродуктивной функции//Мать и дитя : Материалы 2-го Рос. форума, Москва, сент. 2000 г. — М., 2000. — С. 221.
4. Кира Е. Ф. Бактериальный вагиноз. — СПб.: ООО «Нева-Люкс», 2001. — С. 363.
5. Мальцева О. Н., Лосева О. К., Плотников А. В. Социальный статус и сексуальное поведение пациентов ОКВД г. Кирова, больных сифилисом//ИППП. — 2002. — № 4. — С. 17–22.
6. Шалено К. В., Шипицина Е. В., Савичева А. М., Домейка М. Сравнение методов лабораторной диагностики урогенитальных инфекций, вызванных *Chlamydia trachomatis*//Журнал акушерства и женских болезней. — 2001. — № 4. — С. 77–82.
7. Aral S. O., Holmes K. K. Determinants of the epidemiology of STDs: industrialized and developing countries//Sexually Transmitted Diseases/editors, Holmes K. K. et al., 1999. — Part 3., Chapter 4. — P. 39–77.
8. Barbone F. J., Austin H., Louw W. C. et al. A follow-up study of methods of contraception, sexual activity and rates of trichomoniasis, candidiasis and bacterial vaginosis//Am. J. Obstet. Gynecol. — 1990. — Vol. 163. — N 2. — P. 510–514.
9. Cates W. J., Wasserheit J. H. Genital chlamydial infections: epidemiology and reproductive sequelae//Am. J. Obstet. Gynecol. — 1991. — Vol. 104 — P. 1771–1781.
10. Domeika M., Hallen A., Savicheva A., Korabanov L. et al. Chlamydia Trachomatis infections in Eastern Europe: legal aspects, epidemiology, diagnosis and treatment//Sex. Trans. Infect. — 2002. — Vol. — 78. — P. 115–119.
11. Eschenbach D. A. Bacterial vaginosis: emphasis on upper genital tract complication//Obstet. Gynecol. Clin. North Am. — 1991. — Vol. 16 — N 3. — P. 593–610.
12. Gerbase A. C., Rowley J. T., Heymann D. H. L., Berkley S. F. B., Piot P. Global prevalence and incidence estimates of selected curable STDs//Sexually Transmitted Infections. — 1998. — Vol. 74 (Supplement 1). — P. 12–16.
13. Holmes K. K. Lower genital tract infections in women: cystitis urethritis vulvovaginitis and cervicitis//Sexually transmitted diseases/Ed. by K. K. Holmes et al. — 2nd ed. — New York, 1996. — P. 527–545.
14. Holmes K. K., Stamm W. E. Lower genital tract infection syndromes in women//Sexually Transmitted Diseases/editors, King K. Holmes et al., 1999.— Part 7., Chapter 57. — P. 761–781.
15. Hutchinson M. K. Something to talk about: sexual risk communication between young women and their partners//J. Obstet. Gynecol. Neonatal Nurs. — 1998. — Vol. 27. — N 2. — P. 127–133.
16. Ryan C. A., Courtois B. N., Hawes S. E., Stevens C. E., Eschenbach D. A., Holmes K. K. Risk assessment, symptoms, and signs as predictors of vulvovaginal and cervical infections in an urban US STD clinic: implications for use of STD algorithms//Sex. Transm. Infect. — 1998. — Vol. 74. — P. 59–76.
17. Vuylsteke B., Laga M. Approach to management of STDs in developing countries//Sexually Transmitted Diseases/editors, King K. Holmes et al., 1999. — Part 9., Chapter 102. — P. 1399–1408.

RISK FACTORS OF GENITAL-URINARY INFECTION IN WOMEN

Grinenko G.V., Snalepc K.V., Chipitsyna E.V., Domeika M., Savicheva A.M., Ailamazyan E.K.

■ **The summary:** The article represents the data of screening carried out on 905 women attended the outpatient departments of gynecologic clinics of Saint Petersburg and Leningrad region.

Infectious diseases of genital-urinary system were diagnosed in 65.5% of the women, 53.5% having asymptomatic course, which must be important in epidemiological respect. Risk factors and characteristic symptoms of the diseases were taken into account while analyzing the questionnaires. The valuable risk factors were young age, early debut of sexual intercourse and occasional sexual contacts, the history of STI as well as the pregnancy.

■ **Key words:** genital-urinary infection, diagnostics, risk factors

М. А. Репина

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

ФЕМОСТОН 1/5 КАК ПРЕПАРАТ НЕПРЕРЫВНОЙ КОМБИНИРОВАННОЙ НИЗКОДОЗИРОВАННОЙ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ В ПЕРИ- И ПОСТМЕНОПАУЗЕ

■ Представлены результаты исследования низкодозированного препарата для непрерывной ЗГТ — фемостона 1/5. Препарат достаточно эффективно устраняет (уменьшает) психоэмоциональные и вегетососудистые симптомы перименопаузы, облегчает течение гипертонической болезни, не влияет на увеличение массы тела, фактически не вызывает прорывных кровотечений, роста миоматозных узлов, не влияет на размеры матки и толщину эндометрия (в течение года приема). Прием препарата сопровождается положительной динамикой уровня гликемии, липопротеинов высокой и низкой плотности, степени агрегации и внутрисосудистой активации тромбоцитов, что улучшает состояние периферического кровотока.

Представленные данные позволяют рекомендовать фемостон 1/5 как средство ЗГТ пациенткам в постменопаузе, а также в перименопаузе при сопутствующих миоме матки и эндометриозе.

■ Ключевые слова: заместительная гормональная терапия, перименопауза, постменопауза, фемостон

Обширный опыт заместительного гормонального лечения пациенток при выпадении функции яичников позволил определить преимущества и риски метода, сформулировать современный алгоритм назначения гормональных препаратов. Среди преимуществ заместительной гормональной терапии (ЗГТ) — очевидная защита мозга, возможная помощь при болезни Альцгеймера (Henderson V.W., 1999; Ohkura T. et al, 1994 и др.), профилактика сердечно-сосудистых заболеваний, включая инсульт, инфаркт миокарда (Bush T. Z., 1996; Henderson B.E. et al, 1991 и др.), профилактика и лечение остеопороза (Christiansen C., et al, 1985; Lufkin E., et al, 1992 и др.) и многих других патологических состояний в менопаузе (Metka M., 1996; Cardozo Z., 1996 и др.). Среди возможных рисков — рак молочной железы, реже — рак эндометрия, тромбозы, осложнения, нарушения функции печени с развитием (обострением) желчно-каменной болезни и др. (Colditz G., et al, 1995; Ewertz M., et al, 1998; Devor M., et al 1992 и др.).

Результаты многочисленных исследований влияния ЗГТ на женский организм в сочетании с появлением новых лекарственных форм эстрадиола и новых прогестагенов обеспечили динамичное развитие и совершенствование метода заместительной гормональной терапии. Эти динамические тенденции особенно просматриваются в последние годы и охватывают сразу несколько направлений.

Во-первых, фактический отказ от применения препаратов конъюгированных эстрогенов как не отвечающих настоящим требованиям ЗГТ и полный переход к использованию компонентов, идентичных натуральному 17-Я эстрадиолу (микронизированная форма, эстрадиола валерат).

Во-вторых, пересмотр допустимых для ЗГТ прогестагенов в пользу «метаболически прозрачных», т. е. не оказывающих отрицательного влияния на метаболические процессы в организме.

В-третьих, фактически осуществлен переход от 21-дневных режимов с перерывами для циклических маточных кровотечений как не обеспечивающих постоянную поддержку организма эстрадиолом к непрерывному приему препаратов.

В-четвертых, создание низкодозированных препаратов, прием которых обеспечивает терапевтический уровень эстрадиола в сыворотке крови («терапевтическое окно»), необходимый для защиты мозга, сосудистого эндотелия, костной ткани и др., но в то же время снижает риск развития нежелательных эффектов ЗГТ.

Препаратом, отвечающим указанным выше требованиям, является фемостон 1/5 (фемостон конти) — фирма «Солвей Фарма», Германия (зарегистрирован в РФ в 2002 г.). Каждая таблетка (№ 28) содержит 1 мг эстрадиола в микронизированной форме и 5 мг дидрогестерона, прогестагена, формула которого наиболее приближена к натуральному прогестерону. Авторами проведено клиническое исследование эффективности фемостона 1/5 в течение 1,5 лет (начало: октябрь–ноябрь 2001 г., окончание — апрель 2003 г.).

Материал и метод

В наблюдение были включены 26 пациенток в возрасте 46–61 год (52,6 ± 5,9 лет).

Соматически здоровыми оказались семь. Сердечно-сосудистые заболевания, включая гипертоническую болезнь, отмечены у 11 женщин, заболевания почек (пиелонефрит, нефролитиаз) — у четырех, гипотиреоз у троих, заболевания нервной системы (ангиодистония и др.) у троих, операции в анамнезе (включая резекцию щитовидной железы, операции на позвоночнике) — у восьми, прочие заболевания — у 5.

Избыточная масса тела отмечена у 12 из 26 женщин: ИМТ 22–26 был у 14, 27–30 — у 10, и 31 — у двух женщин.

Не было беременностей у 4 пациенток, роды (1–5) отмечены в 20 случаях, аборт (1–6) — у 17. Две пациентки страдали в прошлом бесплодием I–II.

Гинекологический анамнез оказался отягощенным у большинства женщин: в 17 случаях к моменту назначения фемостона 1/5 обнаружена миома матки. В трех случаях — эндометриоз (наружный генитальный или аденомиоз). У семи пациенток в анамнезе были воспалительные заболевания гениталий, у 10 — операции на матке и/или придатках матки, в том числе в связи с миомой (6), доброкачественными опухолями яичников (2).

Основанием для назначения низкодозированной ЗГТ явились состояние постменопаузы в течение 1–6 лет у 10 женщин, или сопутствующие перименопаузе миома матки и эндометриоз (группа более молодых женщин).

К апрелю 2003 года прием фемостона 1/5 продолжили 15 пациенток. В связи с недостаточным лечебным эффектом, сохранением вегетососудистых и других симптомов пять пациенток через 3–4 месяца переведены на другие препараты. Еще 5 женщин выбыли из-под наблюдения через 3–6 месяцев по разным причинам. В одном случае выполнено оперативное лечение (экстирпация матки); пациентка переведена на монотерапию эстрадиолом.

Перед назначением фемостона 1/5 и в процессе лечения (в интервалах 3–4; 6 месяцев — один год) выполняли липидограмму, исследования сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, УЗИ органов малого таза, по показаниям — других органов. В алгоритм обследования были включены ежегодная маммография, в начале обследования — денситометрия, гормональный скрининг (по показаниям), другое обследование (с учетом соматической патологии, по показаниям).

Результаты и обсуждение

Первый вывод, полученный при обследовании пациенток перед началом лечения, — их высокая заинтересованность в ЗГТ в сочетании с хаотичным, беспорядочным лечением, проводимым ранее.

Так, ранее не получали ЗГТ только 6 из 26 женщин (27,3 %), в том числе — в течение 10–12 лет после операций на матке и ее придатках, включая овариоэктомию. Уже имели опыт ЗГТ 20 пациенток: до 1 года — пять, более 1–2 лет — шесть, более 2–3 лет — пять, более 3–4 лет четыре.

Перечень использованных ранее препаратов полностью повторяет последовательность их поступления на российский рынок: климонорм (7), фемостон 2/10 (4), трисеквенс (4), дивигель (3), клиогест (2), ливиал (2), климакс (2), а также климакс, климаксин, климаксплан, ременс, овестин (но не для устранения урогенитальных нарушений, а в целях ЗГТ) и даже норколут (?).

У каждой четвертой пациентки через 2–4 месяца менялись вышеуказанные препараты; они имели опыт применения почти всех зарегистрированных в России средств этой группы. Как в первичном подборе препарата, так и в последующей их беспорядочной смене равное участие принимали врачи и пациентки (самостоятельно назначая и меняя в связи с «неэффективностью», «увеличением веса» и т. д.).

Это наблюдение, с одной стороны, свидетельствует о востребованности метода ЗГТ и нерешенных возможностях более широкого его использования у женщин в перименопаузе, а с другой, — о недостаточном знании врачами-гинекологами правил, условий, показаний и противопоказаний к применению метода ЗГТ. Фактическое внедрение метода ЗГТ в его современном понимании в нашей стране началось с середины 1990-х годов, т. е. менее 10 лет. Поэтому для большинства врачей он остается малопонятным, с неясными алгоритмами диспансерного контроля и боязнью осложнений, о чем свидетельствует неоправданно частая смена не только разных лекарственных форм, но и разных режимов лечения — циклического комбинированного на непрерывный и наоборот. В этом процессе очевидно и давление на врачей со стороны пациенток, многие из которых внимательно следят за всей достоверной информацией по ЗГТ, появляющейся на страницах газет и популярных журналов, считают себя специалистами по всем препаратам.

Выше отмечено, что главной претензией со стороны пациенток к ЗГТ оказалась ее недостаточная эффективность. Так, к моменту назначения фемостона 1/5 большинство пациенток, получавших

ЗГТ, предъявляло те или иные жалобы, связанные с менопаузой. Наиболее значимыми и плохо поддающимися лечению оказались астеновегетативные и психоэмоциональные нарушения. Сохранялись депрессия, тревожность, эмоциональная нестабильность, раздражительность, плаксивость, невротизация. Многие пациентки отмечали ухудшение памяти, рассеянность и «несостоятельность», необходимость прилагать большие усилия для выполнения обычных обязанностей. Все это нередко сочеталось с головными болями, бессонницей, состоянием внутреннего напряжения. Характерными были просьбы назначить препарат «посильнее». Некоторые пациентки самостоятельно использовали дополнительные средства, не зная и не учитывая необходимость сбалансированного введения эстрогенного и прогестагенного компонентов (например, добавляли к таблетированному препарату непрерывное трансдермальное введение эстрадиола).

У пациенток, не получавших ранее ЗГТ, наиболее выражены были вегетососудистые симптомы — приливы, потливость, нестабильное артериальное давление, затруднения с коррекцией АД при сопутствующей гипертонической болезни.

В то же время выявлена еще одна категория пациенток, у которых отсутствовали какие-либо жалобы: обращение за назначением ЗГТ они объясняли желанием «сохранить молодость», рекомендациями соседки или подруги.

Ответ на лечение фемостоном 1/5 напрямую зависел от вышеуказанных факторов, а также — от личностных характеристик женщин.

Так, хороший эффект был получен у спокойных, уравновешенных пациенток, понимавших и принимавших целесообразность назначения низкодозированной ЗГТ в связи с возрастом или наличием миомы матки, эндометриоза.

Эффект от назначения препарата считали удовлетворительным при сохранении части жалоб и уменьшении интенсивности симптомов. Привыкание к препарату у этих пациенток было более длительным, доходило до 2–4 месяцев. На фоне ослабления одних жалоб пациентки предъявляли другие, сомневались в эффективности низкодозированного средства, но в дальнейшем хорошо адаптировались к нему.

У меньшей части пациенток низкодозированная ЗГТ не устраняла проявлений климактерического синдрома. Сохранялись нестабильность настроения, тревожность, в меньшей степени — приливы. Этот ответ расценивали как плохой. Следует отметить, что он зависел не только и даже не столько от возраста, сколько от характерологических особенностей пациенток. Как правило, это были изначально менее контактные, недоверчивые, сомневающиеся женщины. С учетом всех

особенностей конкретной клинической ситуации их переводили на другие препараты.

Результаты гормонального обследования перед назначением фемостона 1/5 были характерными для менопаузы: уровень ФСГ в сыворотке крови $30\text{--}160$ МЕ/л ($87,3 \pm 9,9$ МЕ/л), уровень ЛГ — $42,8 \pm 16,9$ МЕ/л, концентрация эстрадиола — $59,6 \pm 5,5$ пмоль/л, концентрация прогестерона — $0,65 \pm 0,29$ нмоль/л. В пределах нормальных значений был уровень пролактина ($213,9 \pm 30,4$ МЕ/л). Через 6 месяцев приема фемостона 1/5 концентрация ФСГ снизилась более чем в 2 раза ($37,8 \pm 5,3$ МЕ/л), менее значительно снижался уровень ЛГ ($32,1 \pm 15,7$ МЕ/л).

Показатели функции щитовидной железы у большинства женщин были нормальными: уровень ТТГ составлял $1,67 \pm 0,2$ МЕ/л, уровень общего тироксина (T_4) составлял $117,8 \pm 7,9$ нмоль/л, уровень общего трийодтиронина или T_3 — $1,72 \pm 0,08$ нмоль/л. В то же время у двух пациенток выявлены повышенный титр антител к тиреоглобулину и тиреопероксидазе, снижение общего тироксина, диффузные изменения в щитовидной железе и наличие узла (у одной пациентки).

Несмотря на относительно молодой возраст женщин, у 9 из 20 обследованных с помощью метода денситометрии (бифотонной абсорбциометрии) обнаружено снижение минеральной плотности костной массы (МПК): у шести — остеопения, в том числе диффузная (у двоих) или в сочетании с остеопорозом по Т-критерию в области поясничных позвонков ($L_1\text{--}L_4$) — у двоих. В трех случаях установлен остеопороз как по Т-критерию (т. е. ожидаемому индексу МПК у здоровых лиц репродуктивного возраста того же пола), так и по Z-критерию (т. е. ожидаемому индексу МПК у лиц того же пола и возраста) с преимущественным поражением поясничных позвонков и тазобедренных суставов.

Результаты денситометрии МПК дополняло определение уровня ионизированного кальция ($1,05 \pm 0,2$ ммоль/л исходно и $1,08 \pm 0,09$ ммоль/л через 6 месяцев лечения при норме $1,15\text{--}1,27$ ммоль/л). В то же время уровень общего кальция оставался в пределах нормы (соответственно $2,41 \pm 0,3$ и $2,39 \pm 0,3$ ммоль/л до начала и через 6 месяцев приема фемостона 1/5).

При маммографии у подавляющего числа пациенток выявлена диффузная, чаще — двухсторонняя мастопатия с преобладанием фиброзного компонента или склонная к локализации, иногда — на фоне инволютивных изменений. Через 1,0–1,5 года лечения фемостоном 1/5 изменений в состоянии молочных желез не отмечено.

Следует подчеркнуть, что частота выявления мастопатии очень сочетается с частотой миомы

Таблица 1

Размеры матки на фоне ЗГТ фемостон 1/5

Показатели, мм	Фемостон 1/5		
	До приема	6 месяцев приема	1 год приема
Длина	51,36 ± 2,75	55,59 ± 3,39	49,8 ± 5,55
Передне-задний размер	39,23 ± 1,79	37,32 ± 2,16	35,87 ± 3,47
Ширина	51,42 ± 2,83	49,57 ± 5,02	54,1 ± 7,27
Толщина эндометрия	4,74 ± 0,81	4,18 ± 0,92	3,65 ± 0,46

матки. Так, у 17 из 26 пациенток при первичном обследовании выявлена или подтверждена миома матки, в большинстве случаев в виде нескольких узелков и узлов диаметром 5–9–13–23–25 мм, расположенных интрамурально или субсерозно. У двоих пациенток размеры отдельных узлов превышали 30 мм в диаметре; в целом их число доходило до 4–5. Одна из пациенток спустя 3–4 месяца дала согласие на оперативное лечение.

Частота миомы матки у пациенток в перименопаузе позволяет считать, что это заболевание не должно исключать ЗГТ, но требуется более тщательный контроль за состоянием узлов и эндометрия, а также — более дифференцированный подбор препаратов (предпочтительнее низкодозированные формы).

За исключением двух случаев, где размеры миоматозных узлов были достаточно большими и влияли на общие размеры матки, у остальных женщин последние находились в пределах возрастных критериев и критериев с учетом длительности постменопаузы (табл. 1).

Прием фемостона 1/5 в течение одного года и более не оказал какого-либо влияния ни на размеры миоматозных узлов, ни на размеры матки (табл. 1).

Таблица 2

Объем яичников на фоне ЗГТ

Яичники см³	Фемостон 1/5		
	До приема	6 месяцев приема	1 год приема
Правый	7,09 ± 0,63	6,15 ± 0,63	4,92 ± 0,67
Левый	7,81 ± 0,63	6,52 ± 0,79	4,82 ± 0,34

Оценку состояния эндометрия проводили согласно принятым критериям, включая гистероскопический кюретаж (по показаниям). Толщина эндометрия, определяемая при УЗ исследовании, на фоне приема фемостона 1/5 оставалась в допустимых критериях с тенденцией к уменьшению (см. табл. 1).

Крайне редко, лишь у 2–3 пациенток в первые месяцы приема, были отмечены непродолжительные кровоотделения, затем развивалась стойкая аменорея.

На фоне приема фемостона 1/5 сохранялась характерная для менопаузы тенденция к снижению размеров яичников: в течение года их объем уменьшился на 1–2 см³ (табл. 2).

Непрерывная терапия фемостон 1/5 способствовала хорошей стабилизации АД, прекращению гипертонических кризов у лиц с гипертонической болезнью, уменьшению доз гипотензивных препаратов.

До начала приема фемостона 1/5 у всех без исключения пациенток выявлены гиперхолестеринемия (общий холестерин в отдельных случаях был выше 9 ммоль/л), повышение уровня холестерина ЛПНП, увеличение соотношения общий холестерин/ЛПВП и повышение индекса атерогенности (табл. 3).

Уровень гликемии у большинства пациенток был нормальным, гликемия 6,2–6,4 ммоль/л (до и через 6 месяцев приема препарата) отмечена лишь у одной женщины.

Таблица 3

Липидограмма и гликемия на фоне приема фемостона 1/5

Показатели	Норма	Фемостон 1/5		
		До приема	3–6 мес приема	1 год и более приема
Триглицериды, ммоль/л	1,5 и <	1,38 ± 0,1	1,46 ± 0,15	1,85 ± 0,3
Общий холестерин, ммоль/л	5,1 и <	6,73 ± 0,2	8,34 ± 0,3	6,3 ± 0,4
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	0,9–2,4	1,73 ± 0,9	1,80 ± 0,1	1,99 ± 0,4
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	1,8–3,1	4,61 ± 0,3	4,06 ± 0,2	3,89 ± 0,2
Холестерин ЛПОНП, ммоль/л	0,3–1,0	0,67 ± 0,08	0,80 ± 0,11	0,92 ± 0,13
Общий холестерин /ЛПВП	2,2–6,0	4,15 ± 0,3	3,72 ± 0,2	3,95 ± 0,46
Индекс атерогенности	1,5–4,0	3,39 ± 0,2	2,84 ± 0,15	3,01 ± 0,3
Глюкоза, ммоль/л	6,0 и <	5,1 ± 0,3	4,97 ± 0,1	4,76 ± 0,13

Назначение фемостона 1/5 сопровождалось тенденцией к росту концентрации общего холестерина в первые месяцы приема с последующим снижением его уровня к исходу первого года лечения. Положительным моментом следует считать тот факт, что повышение уровня общего холестерина в первые месяцы приема сопровождалось одновременным снижением атерогенной фракции ЛПНП и тенденцией к увеличению «защитной» фракции ЛПВП (см. табл. 3). Положительная тенденция отмечена и в отношении других параметров липидограммы (индекс атерогенности), а также в отношении уровня гликемии. В то же время прием фемостона 1/5 способствовал увеличению концентрации триглицеридов, которые, как известно, включаются в липоциты или жировые клетки. Такая динамика триглицеридов характерна для любых препаратов ЗГТ с пероральным путем введения (Репина М. А., 1996; Luscher T. et al. 1996 и др.).

Информативным критерием состояния периферической сосудистой системы является оценка внутрисосудистой активации и агрегации тромбоцитов, активно взаимодействующих с сосудистым эндотелием.

Исследования показали, что до начала ЗГТ фемостона 1/5 агрегация тромбоцитов, индуцированная аденозиндифосфатом (АДФ), ристоминином и коллагеном, т. е. компонентами, два из которых провоцируют активацию тромбоцитов в естественных условиях, была выше нормальных значений (табл. 4). Необходимо отметить, что представленный в таблице показатель индукции агрегации тромбоцитов суммарно отражает очень разные индивидуальные колебания. Последние зависели от фона, на котором производили исследование: если пациентки находились на других препаратах ЗГТ (фемостон 2/10, дивигель, клималинон), то у них агрегация тромбоцитов с различными реагентами была нормальной, составляла 95–105%. У лиц, не получавших ЗГТ, показатели агрегации тромбоцитов с АДФ, ристоминином и коллагеном достигали 137–157–162%. Как видно из табл. 4, три-четыре месяца ЗГТ фемостона 1/5 способствовали адекватному ответу тромбоцитов на реагенты. Снижение агрегационной активности отражалось на тенденции к увеличению числа тромбоцитов.

Активация тромбоцитов влияет на их форму и способность формировать агрегаты в сосудистом русле. Усиление этого процесса может серьезно затруднять, осложнять периферический кровоток. Для оценки такой ситуации предложено исследование внутрисосудистой активации тромбоцитов (Шитикова А. С и соавт., 1996), в котором оценивают число «нормальных», неактивных клеток или дискоцитов, число их активированных форм или

Таблица 4

Агрегация тромбоцитов на фоне приема фемостона 1/5

Показатели	Норма	Фемостон 1/5	
		До приема	3–4 мес приема
Число тромбоцитов, 10^9 /л	250–400	228,1 ± 23,5	246,4 ± 25,6
Агрегация с АДФ, %	< 120	123,9 ± 7,8	108,7 ± 3,3
Агрегация с ристоминином, %	< 120	128,9 ± 7,7	118 ± 3,8
Агрегация с коллагеном, %	< 120	124,4 ± 11,8	109 ± 3,8

дискоэхиноцитов, сферо- и сфероэхиноцитов, число малых (до 3-х тромбоцитов), средних и больших (4 и более тромбоцитов) агрегатов. Параметры внутрисосудистой активации тромбоцитов до и в процессе приема фемостона 1/5, а также их физиологические пределы представлены в табл. 5., из которой видно, что на фоне приема фемостона 1/5 сохранялось нормальное соотношение активных форм тромбоцитов и происходило уменьшение числа средних и больших агрегатов на 100 тромбоцитов.

Таблица 5

Внутрисосудистая активация тромбоцитов на фоне приема фемостона 1/5

Показатели	Норма	Фемостон 1/5	
		До приема	3–4 мес приема
Дискоциты, %	81,5–91,6	82,6 ± 2,2 73–90	81,1 ± 3,1 70–92
Дискоэхиноциты, %	5,4–14,2	12,5 ± 1,7 6–20	12,3 ± 1,8 6–17
Сфероциты, %	0,5–3,0	3,5 ± 0,9 1–8	3,4 ± 0,7 1–6
Сфероэхиноциты, %	0–2,6	1,5 ± 1,0 0–4	1,8 ± 0,6 0–4
Сумма активных тромбоцитов, %	7,9–17,7	17,4 ± 2,1 10–27	16,7 ± 2,3 8–24
Тромбоциты, вовлеченные в агрегаты, %	6,1–7,4	7,2 ± 0,5 5,1–8,8	7,1 ± 0,3 2–8,1
Малые агрегаты на 100 тромбоцитов	1,8–3,9	3,3 ± 0,4 1,6–4,7	3,4 ± 0,3 2,5–4,3
Средние агрегаты (4 и > Тг) агрегаты на 100 тромбоцитов	0,07–0,11	0,12 ± 0,05 0–0,4	0,06 ± 0,03 0–0,2

Таким образом, проведенное исследование показало, что фемостон 1/5, являющийся комбинированным низкодозированным препаратом для непрерывной ЗГТ, достаточно эффективно устраняет (уменьшает) психоэмоциональные и вегетососудистые симптомы пери- и постменопаузы, облегчает течение гипертонической болезни, не влияет на увеличение массы тела, фактически не вызывает прорывных кровоотделений, роста миоматозных узлов, не влияет на размеры матки и толщину эндометрия (в течение года приема). Прием препарата сопровождается положительной динамикой уровня гликемии, липопротеинов высокой и низкой плотности, степени агрегации и внутрисосудистой активации тромбоцитов, что улучшает состояние периферического кровотока.

Представленные данные позволяют рекомендовать фемостон 1/5 как средство ЗГТ пациенткам в постменопаузе, а также в перименопаузе при сопутствующих миоме матки и эндометриозе.

Литература

1. Репина М. А. Подходы к профилактике сосудистых нарушений у женщин в возрасте пери- и постменопаузы. Проблемы репрод. — 1996. — № 3. — С. 55–59.
2. Шитикова А. С., Каргин В. Д., Белязо О. Е. и др. Морфологическая оценка повышенной внутрисосудистой активации тромбоцитов. Методич. Рекоменд., 1996, СПб.
3. Bush T. L. Evidence for primary and secondary of coronary artery disease in women taking oestrogen replacement therapy. Eur. Heart J., 1996. — Vol. 17, suppl. D. — P. 9–14.
4. Cardozo L. The role of oestrogens in urogynaecology: Low-dose therapy. European Consensus Development Conference «Menopause», 1996. — P. 59–65.
5. Christiansen C., Nilas L., Riis B. et al Uncoupling of bone formation and resorption by combined oestrogen and progestagen therapy in postmenopausal osteoporosis. Lancet, 1985. — N 2. — P. 800–801.
6. Colditz G. A.; Hankinson S. E.; Hunter D. J. et al The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in post-menopausal women. N. Engl. J. Med., 1995. — Vol. 332. — P. 1589–1593.
7. Devor M., Barrett-Connor E., Renvall M. et al Estrogen replacement therapy and the risk of venous thrombosis. Am. J. Med., 1992. — Vol. 92. — P. 275–282.
8. Ewertz M., Schou G., Boice J. D. The joint effect of risk factors on endometrial cancer. Eur. J. Cancer. Clin. Oncol., 1998. — Vol. 24. — P. 189–194.
9. Henderson B. E., Paganini-Hill A., Ross R. K. Decreased mortality in users of estrogen replacement therapy. Arh. Int. Med., 1991. — Vol. 151. — N 1. — P. 75–78.
10. Henderson V. W. Hormone therapy and the brain. 1999. New York
11. Luscher T. F., Tanner F. C., Noll G. Lipids and endothelial function: effects of lipid-lowering and other therapeutic interventions. Curr. Opin. Lipidol. 1996. — Vol. 7. — P. 234–240.
12. Lufkin E. C., Wahner H. W., O'Fallon W. M. et al Treatment of postmenopausal osteoporosis with transdermal estrogen. Ann Intern. Med., 1992. — Vol. 117. — N 1. — P. 1–9.
13. Meika M. How important are sexual steroids in extragenital organs? European Consensus Development Conference «Menopause», 1996. — P. 45–49.
14. Ohkura T., Isse K., Akazawa K. et al Low-dose estrogen replacement therapy for Alzheimer disease in women. Menopause, 1994. — N 1. — P. 125–130.

FEMOSTON 1/5 AS A PREPARATION CONTINUOUS COMBINED HORMONOTHERAPY IN PRE- AND POSTMENOPAUSAL PATIENTS

Repina M. A.

И. Т. Рябцева,
К. А. Шаповалова

Кафедра акушерства и гинекологии
Санкт-Петербургского государственного
медицинского университета
им. акад. И. П. Павлова

ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИНДИВИНЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КЛИМАКТЕРИЧЕСКОГО СИНДРОМА В ПОСТМЕНОПАУЗЕ

■ В работе уточнена эффективность монофазного эстроген-гестагенного препарата индивина с индивидуальным подбором дозировок для лечения климактерического синдрома в постменопаузе. У всех наблюдаемых отмечен хороший эффект терапии и хорошая переносимость препарата.

■ **Ключевые слова:** менопауза, климактерический синдром, терапия индивиной

В последние годы в нашей стране постепенно увеличивается число женщин, получающих заместительную гормональную терапию (ЗГТ). С одной стороны, этот факт можно объяснить изменением отношения врачей и больных к данному виду лечения и профилактики состояний, связанных с дефицитом эстрогенов. С другой стороны, появилась возможность индивидуальных средств, предлагаемых фармацевтическим рынком. Известно, что на выбор препарата влияют следующие факторы: возраст и период жизни женщины (пери- или постменопауза), клинические проявления дефицита эстрогенов, состояние полового аппарата, наличие соматической патологии, его переносимость.

Целью настоящей работы явилась оценка эффективности препаратов линии *индивина* («Орион Фарма», Финляндия) при лечении типичных проявлений климактерического синдрома (КС) у женщин в постменопаузе [1, 2, 4, 5, 8].

Материал и методы исследования

Препарат *индивина* выпускается в трех вариантах: в каждой таблетке первого варианта — содержится 1 мг эстрадиола валерата (E_2V) и 2,5 мг медроксипрогестерона ацетата (МПА); таблетке второго варианта — 1 мг E_2V и 5 мг МПА; третьего — 2 мг E_2V и 5 мг МПА.

Под наблюдением находились 18 женщин, средний возраст которых равнялся $52,4 \pm 3,3$ годам. Продолжительность постменопаузы составила $3,4 \pm 1,4$ года (от 2 до 7 лет). ЗГТ проводилась в непрерывном режиме, начинаясь с приема индивины с минимальным содержанием эстрогена и прогестерона.

До начала лечения и через 12 месяцев всем женщинам проводилось следующее обследование. Оценивалось общее состояние здоровья пациентки, измерялось АД, проводилась запись ЭКГ, вычислялся индекс массы тела (ИМТ), исследовался биохимический анализ крови (белок, глюкоза, билирубин, холестерин общий, ЛПВП, ЛПНП, ЛПНОП, триглицериды, печеночные ферменты), коагулограмма. С помощью маммографии оценивалось состояние молочных желез. Оценка состояния полового аппарата, помимо обычного гинекологического осмотра, включала в себя УЗИ малого таза. У всех женщин определялось содержание в сыворотке крови ФСГ и E_2 . Степень тяжести КС определялось по индексу Купплермана (ИК).

Результаты исследования

Соматически и гинекологически здоровыми оказались 4 женщины. У 14 пациенток были обнаружены следующие заболевания: гипертоническая болезнь I–II степени (3), вегетососудистая дистония по гипер- и гипотоническому типу (3), хронический холецистит (2), хронический пиелонефрит (2), синдром раздраженного

кишечника (1), хронический астматический бронхит. У 2-х женщин обнаружено ожирение: ИМТ у них превышает 30 кг/м^2 . 3 женщины страдали диффузным фиброаденоматозом молочных желез. Из гинекологических заболеваний были выявлены: регрессирующая миома матки малых размеров (2 случая); опущение гениталий (2); состояние после операции на придатках в анамнезе с интактными яичниками или их резекцией (2). Противопоказаний к ГЗТ выявлено не было.

У всех женщин были обнаружены признаки типичного КС: у 1 пациентки имело место тяжелое течение, у 11 — средней тяжести, у 6 — легкое. В среднем тяжесть течения КС по ИК составила $25,6 \pm 4,3$. Преобладающими синдромами КС, как и следовало ожидать, оказались «приливы» (18 случаев), потливость (15), нарушение сна (11), повышенная утомляемость (11), лабильность настроения (8). Лабораторные и аппаратные методы обследования констатировали значительную эстрогенную недостаточность ($52,3 \pm 23,4 \text{ пмоль/л}$) и повышение уровня ФСГ ($79,0 \pm 34,2 \text{ мМЕ/мл}$). Толщина эндометрия, по данным УЗИ, не превышала 4 мм ($3,1 \pm 0,3 \text{ мм}$). Биохимические исследования крови не выявили отклонений от нормальных показателей белкового состава, глюкозы; липидограмма и коагулограмма оказались нормальными.

Через 3 месяца приема *индивины* с минимальной дозировкой гормонов у 17 женщин была достигнута практически полная ликвидация КС. ИК статистически значимо снизился до $1,6 \pm 0,2$ балла $p < 0,01$ ($t = 5,6$). При этом приливы и потливость исчезли через 3–4 недели; улучшение сна, работоспособности, внимания, настроения было отмечено к концу 3-го месяца. У 1 женщины проявления КС купировались после изменения режима терапии: она была переведена на прием *дивины*, содержащей $2 \text{ мг } E_2$ и 5 мг МПА .

Обследование женщин, проведенное через 12 месяцев продолжающейся терапии, показало почти полное отсутствие симптомов КС у всех женщин: ИК снизился на $90,2 \%$. Изменился гормональный статус: уровень E_2 повысился до $180,6 \pm 90,2 \text{ пмоль/л}$, уровень ФСГ снизился до $36,6 \pm 17,7 \text{ мМЕ/мл}$. Липидограммы и коагулограммы не выявили статистически достоверных изменений, наметилась некоторая тенденция к снижению общего холестерина, до начала терапии — $5,7 \pm 0,9 \text{ ммоль/л}$, через 12 месяцев — $5,2 \pm 0,9 \text{ ммоль/л}$. Не было выявлено ухудшения в состоянии здоровья женщины. Показатели ЭКГ и АД у женщин с гипертонической болезнью и вегетососудистой дистонией по гипертоническому типу остались прежними. Не изменилась и масса тела пациенток: до начала ГЗТ она равнялась $70,0 \pm 14,7 \text{ кг}$, через 1 год —

$70,5 \pm 14,6 \text{ кг}$. Об этом свидетельствует и ИМТ, который практически остался на прежнем уровне ($25,7 \pm 4,2$ баллов). Контрольные маммография и УЗИ матки не выявили отрицательной динамики.

Обсуждение

Проведенные нами клинико-лабораторные наблюдения показали высокую эффективность лечения КС в постменопаузе с помощью *индивины*, содержащей минимальные дозы натуральных эстрогенов и гестагенов — $94,4 \%$. Только в одном случае из 18 для достижения желаемого результата пришлось изменить прием препарата с более высоким содержанием E_2 (2 мг). Быстрый и практически полный эффект был достигнут при ликвидации вазомоторной симптоматики. Большого времени потребовала ликвидация психоэмоциональных нарушений.

Наши 12-месячные наблюдения не выявили заметных изменений лабораторных показателей липидного, углеводного, белкового баланса, изменений функций печени и почек, свертывающей системы крови. Не меняли характер ЭКГ. Не было выявлено значительного повышения ИМТ. Таким образом, можно считать, что непрерывный прием даже низкодозированных натуральных эстроген-гестагенных средств способствует профилактике развития менопаузального метаболического синдрома.

Результат таких наблюдений свидетельствует о хорошей переносимости *индивины*. Известно, что неприятными проявлениями, сопровождающими ЗГТ в менопаузе, могут быть появления кровянистых выделений из половых путей, нагрубание молочных желез, головная боль, тошнота, ощущение тяжести в конечностях [6, 7, 9, 10, 11]. В нашем исследовании при приеме *дивины*, содержащей $1 \text{ мг } E_2$ и $2,5 \text{ мг МПА}$ 2 женщины пожаловались на скудные кровянистые выделения из влагалища. У одной пациентки выделения прекратились через несколько дней и не требовали изменения режима терапии. Вторую пациентку пришлось на 3 месяца перевести на прием *индивины* содержащей $1 \text{ мг } E_2$ и 5 мг МПА . Других жалоб все наблюдаемые женщины не предъявляли. Субъективная оценка приемлемости ЗГТ также оказалась очень высокой: 16 женщин посчитали ее «очень хорошей» и 2 — «хорошей». Все женщины продолжают прием препарата.

Выводы

Индивина с индивидуальным подбором дозировок натуральных эстрогенов и гестагенов быстро купирует проявления КС в менопаузе.

Длительный прием препарата предотвращает развитие менопаузального метаболического синдрома.

Индивина обладает хорошей переносимостью и может быть препаратом выбора для ГЗТ в постменопаузе.

Литература

1. *Балин В. Е.* Эпидемиология климактерического периода в условиях большого города//Акуш. и гинек. — 1997. — № 3. — С. 13–16.
2. *Вихляева Е. М.* Постменопаузальный синдром и стратегия заместительной терапии//Акуш. и гинек. — 1997. — № 5. — С. 51–56.
3. *Иванорова С. А.* Дивитрен в терапии климактерических расстройств в постменопаузальном возрасте//Заместительная гормональная терапия — гармоничная зрелость женщины. Сборник статей. — М.: — 2000. — С. 45–49.
4. Руководство по климактерию: Руководство для врачей/Под. Ред. В. П. Сметник, В. И. Кулакова. — М.: — 2001. — 685 с.
5. Руководство по эндокринной гинекологии/Под ред. Е. М. Вихляевой. — М.: — 2000. — 501 с.
6. *Сметник В. П.* Диагностика и лечение климактерических расстройств//Журнал акуш. и жен. болезней. — 1998. — № 3–4. — С. 88–95.
7. *Сметник В. П.* Принципы заместительной гормонопрофилактики и терапии климактерических расстройств//Проблемы пери- и постменопаузального периода. Материалы симпозиума. М.: — 1996. — С. 72–75.
8. *Сметник В. П., Тумилович Л. Г.* Неоперативная гинекология. — М.: — 1999. — 591 с.
9. *Сметник В. П., Шестакова И. Г.* Клинический опыт использования препарата «Дивигель»//Вестник Рос. Ассоциации акушеров-гинекологов. — 1999. — № 1. — С. 77–78.
10. Clinical Synthesis panel on HRT. Clinical Synthesis conference: Hormone replacement therapy//Lancet. — 1999. tom 354. — P. 152–155.
11. *Nachtigall L. E.* Enhancing patient compliance with hormone replacement therapy at menopause//Obstet. Gynecol. — 1990. — N 75 (suppl.). — P. 77–80.

EXPERIENCE OF USE INDIVINA FOR TREATMENT
OF CLIMACTERIC SYNDROME IN POSTMENOPAUSAL PATIENTS

Rjabtseva I. T., Shapovalova K. A.



**И. Ю. Коган, А. А. Полянин,
Н. Г. Павлова**

ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПЛОДА ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В РОДАХ

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

■ В лекции представлена информация о подходах к оценке кардиотокографии плода при беременности и в родах

■ **Ключевые слова:** кардиотокография, функциональные состояния плода, миокардиальный рефлекс

Оценка функционального состояния плода во время беременности и родов остается одной из сложных задач перинатологии и акушерства. Вопрос о состоянии внутриутробного плода интересовал акушеров с давних пор. Впервые о возможности аускультации сердечных тонов сердца плода было сообщено в 1818 году. Уже несколько лет спустя выявлена взаимосвязь между характером сердечных тонов (частотой, звучностью сердцебиения) и состоянием плода. С этого же периода в ряде работ отмечаются и недостатки аускультирования: субъективизм восприятия звуковых сигналов, зависимость аускультирования от таких факторов, как локализация плаценты, толщина подкожно-жировой клетчатки. Все эти факты и развитие технических средств привели к созданию новых методических подходов (электрокардиография, фонокардиография). В настоящее время наибольшее распространение получили методы, основанные на эффекте Доплера, — кардиотокографическое исследование и доплерометрия кровотока в функциональной системе мать—плацента—плод.

Показания и частота выполнения КТГ исследования при беременности

В настоящее время считается целесообразным при физиологической беременности кардиотокографическое исследование осуществлять с 30-й недели 1 раз в 7–10 дней. При беременности высокого риска и при нарушении двигательной активности плода возможно увеличение частоты исследования до ежедневного.

- При физиологической беременности — с 30-й недели 1 раз в 7–10 дней.

- При беременности высокого риска и при изменении двигательной активности плода возможно увеличение частоты исследования до ежедневного.

Становление циклической организации функциональных состояний плода

- До 20 нед характерно недифференцированное состояние плода;
- с 20 нед формируется активное состояние;
- с 23 нед формируется спокойное состояние;
- к 28 нед формируется моторно-кардиальный рефлекс;
- к 34–35 нед окончательно формируется цикл активность—покой плода.

После 34-й недели беременности происходит окончательное становление цикла активность — покой плода. Диагностические критерии нарушения функционального состояния разработаны для III триместра беременности.

Некоторые методические требования для проведения исследования

- Результаты оцениваются в период активного состояния плода.
- Длительность записи составляет не менее 30–40 минут.

Основным методическим требованием является оценка параметров КТГ в период активного состояния плода. Скорость записи при регистрации КТГ составляет 2 см/мин. При выявлении признаков нарушения функционального состояния плода целесообразно вести запись со скоростью не менее 3 см/мин.

Критерии спокойного и активного состояния плода

- Спокойное состояние:
 - монотонный сердечный ритм;
 - отсутствие двигательной активности плода.
- Активное состояние:
 - активные движения плода;
 - максимальная вариабельность сердечного ритма.

Критерием активного состояния плода являются его двигательные акты и максимальная вариабельность сердечного ритма.

На представленном фрагменте КТГ отсутствуют двигательные акты плода, амплитуда осцилляций находится в пределах нижней границы нор-

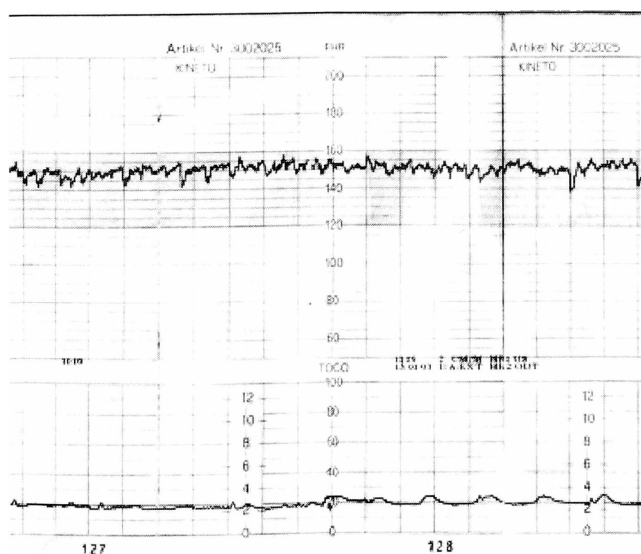


Рис. 1. Спокойное состояние плода

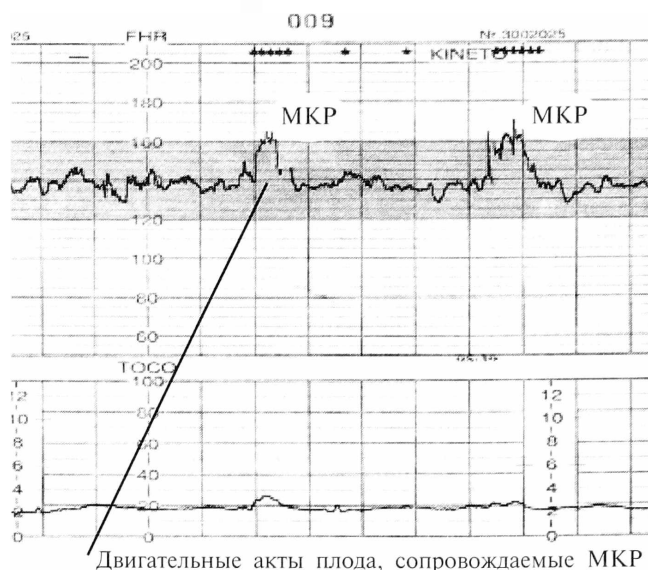


Рис. 2. Активное состояние плода

мальных значений, что соответствует спокойному состоянию.

На рис. 2 представлен фрагмент КТГ, на котором зарегистрированы двигательные акты плода, которые сопровождаются адекватным МКР.

Основные параметры КТГ при беременности

- Средняя (базальная) частота сердечных сокращений.
- Вариабельность сердечного ритма.
- Амплитуда моторно-кардиального рефлекса.
- Количество шевелений плода за период регистрации КТГ.

Необходимо отметить, что основные диагностические критерии нарушения функционального состояния плода при беременности и в родах отличаются. Так, при беременности оценивают: среднюю частоту сердечных сокращений, вариабельность сердечного ритма, амплитуду МКР и количество шевелений плода.

Базальной называют среднюю частоту сердцебиения плода, определяемую вне его двигательных актов. Нормальные величины соответствуют 120–160 уд./мин. Увеличение частоты сокращений сердца до 160–180 уд./мин — умеренная тахикардия, 180 уд./мин и выше — выраженная тахикардия. Умеренная тахикардия рассматривается как компенсаторно-приспособительная реакция плода. Снижение частоты сердцебиений от 100 до 120 уд./мин рассматривается как умеренная брадикардия, частота сердцебиений ниже 100 уд./мин является свидетельством выраженной брадикардии.

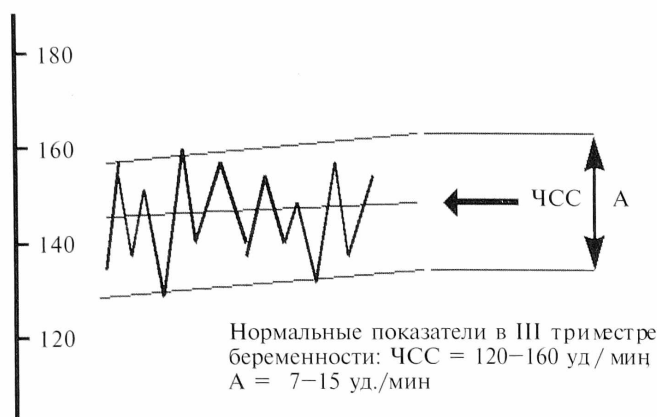


Рис. 3. Определение базальной частоты сердечных сокращений (ЧСС) и амплитуды осцилляций сердечного ритма (А)

Амплитуда осцилляций является характеристикой вариабельности сердечного ритма. Ее величина вне двигательных актов плода соответствует ширине полосы записи кардиотокограммы и при физиологической беременности находится в пределах от 7 до 15 уд./мин. Увеличение амплитуды осцилляций при осложненном течении беременности характеризует начальные фазы неблагополучия плода и возможность его активного приспособления. Снижение амплитуды осцилляций говорит о значительном нарушении состояния плода. Однако необходимо учитывать тот факт, что в период спокойного состояния плода величина амплитуды осцилляций обычно находится на нижней границе нормальных значений.

Основными характеристиками моторно-кардиального рефлекса (МКР) являются его амплитуда и продолжительность. При физиологической беременности каждый двигательный акт сопровождается МКР амплитудой от 15 до 35 уд./мин и продолжительностью более 10 с.

Интенсивность МКР зависит от состояния матери, гомеостаза плода, от степени зрелости его нервной системы и ее способности координировать функции скелетных мышц и сердца. В начальной фазе неблагополучия плода возрастает амплитуда МКР, что является отражением поддержания компенсаторно-приспособительных возможностей плода, направленных на поддержание плодово-плацентарного кровообращения. При ухудшении его состояния рассматриваемая величина снижается.

Количество шевелений плода

На протяжении 30-минутного периода записи КТГ должно быть зарегистрировано не менее 6 эпизодов двигательных актов плода, сопровождаемых адекватным МКР.

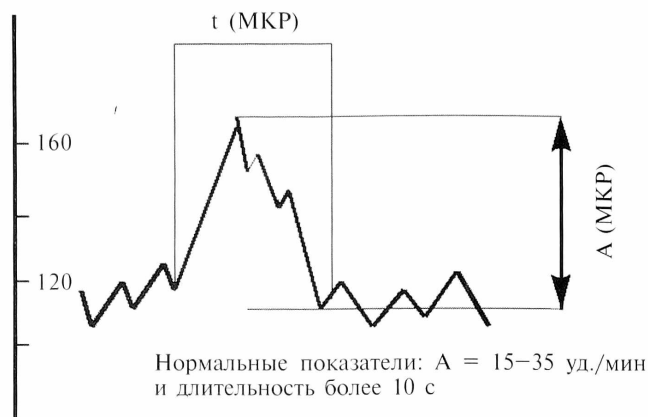


Рис. 4. Определение амплитуды (А) и длительности (t) МКР

На рис. 5 представлен участок КТГ с амплитудой осцилляций сердечного ритма, находящейся ниже нормативных значений. Это может указывать на нарушение его функционального состояния плода.

Тактика при отсутствии эпизодов шевеления плода в течение исследования

- Проведение функциональной пробы (степ-тест).
- Проведение дополнительного исследования (доплерометрия кровотока в системе мать—плацента—плод).

Чтобы дифференцировать нарушение функционального состояния, проводится одна из функциональных проб. Наиболее распространенной пробой в настоящее время является степ-тест. Проба заключается в использовании физической нагрузки у беременных женщин (подъем

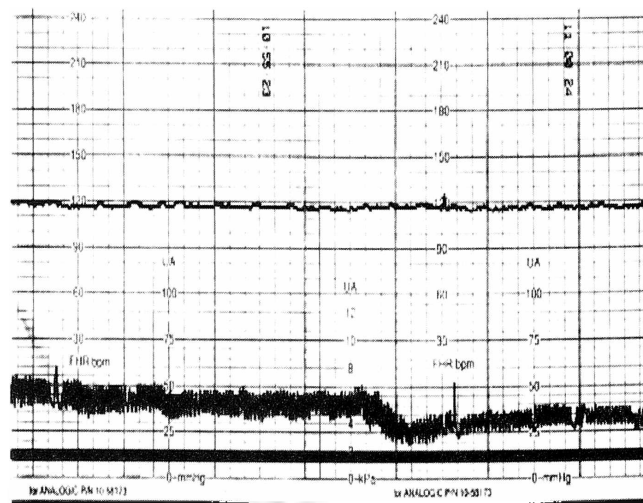


Рис. 5. Участок КТГ, характеризующийся сниженной амплитудой осцилляций сердечного ритма и отсутствием движений плода

и спуск с площадки высотой 2 ступени в течение 3 минут). Физическая нагрузка вызывает уменьшение объемного кровотока в матке.

Результаты проведения функциональной пробы позволяют дифференцировать спокойное состояние плода от нарушения функционального состояния.

При осложненном течении беременности, при которой имеет место снижение интенсивности маточно-плацентарного кровотока, физическая нагрузка вызывает еще большее его уменьшение. В этих условиях у плодов при нарушенном функциональном состоянии после проведения пробы может развиваться тахикардия или брадикардия плода, снижение амплитуды осцилляций. Считается, что результаты степ-теста отражают приспособительные возможности плода и позволяют дифференцировать нарушение его функционального состояния.

На рис. 6 после проведения степ-теста виден переход из спокойного состояния плода, характеризующегося низкой вариабельностью сердечного ритма и отсутствием движений плода, в активное, проявляющееся высокой вариабельностью и двигательными актами, сопровождаемыми адекватным МКР (отмечено стрелками). Следовательно, можно делать вывод о сохранении нормального функционального состояния плода.

Оценка КТГ в родах

• Основным критерий — реакция сердечной деятельности плода на схватки.

В родах основным критерием функционального состояния плода является реакция его сердечной деятельности на схватки. При нормальном состоя-

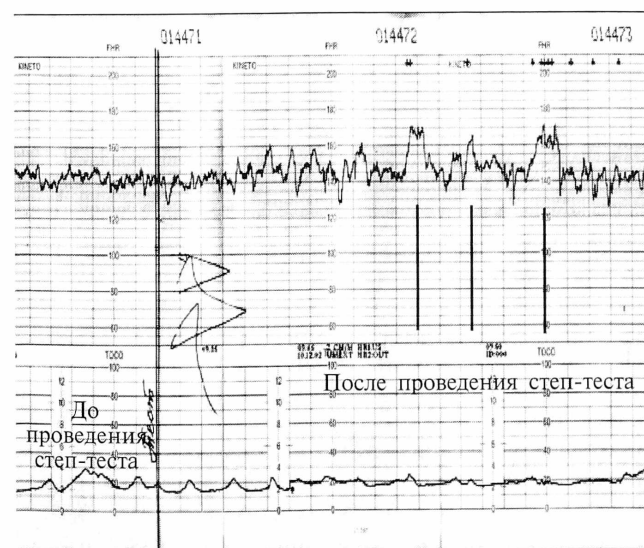


Рис. 6. Переход из спокойного состояния в активное после проведения степ-теста

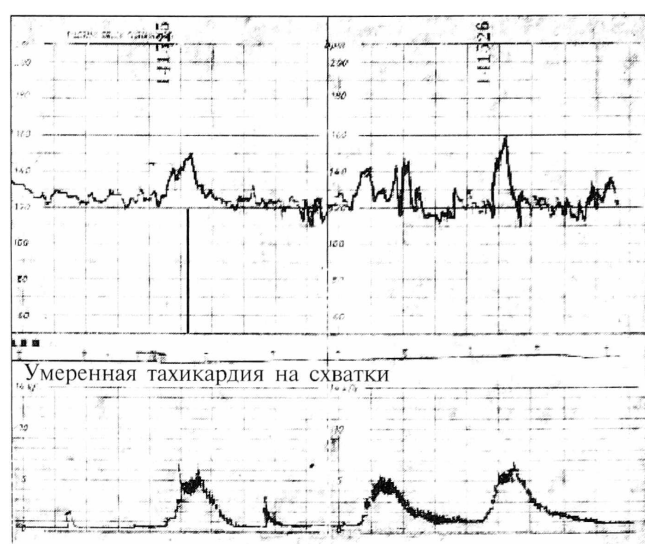


Рис. 7. Реакция сердечного ритма плода на схватки

нии плода во время схватки частота сердцебиения не изменяется или отмечается умеренная тахикардия. При этом базальную частоту сердцебиения плода следует оценивать между схватками.

В физиологических условиях частота сердечных сокращений плода во время схватки не меняется или отмечается умеренная тахикардия.

Возможно, что во время схватки наблюдается временное снижение частоты сердечных сокращений плода (децелерация). Принято различать ранние, поздние и вариабельныедецелерации.

Ранниедецелерации характеризуются урежением сердечного ритма, совпадающим с началом сокращения матки. Восстановление исходного уровня частоты сердечных сокращений происходит с окончанием схватки. Считается, что ранниедецелерации представляют собой рефлекторную реакцию сердечно-сосудистой системы плода на кратковременную ишемию головного

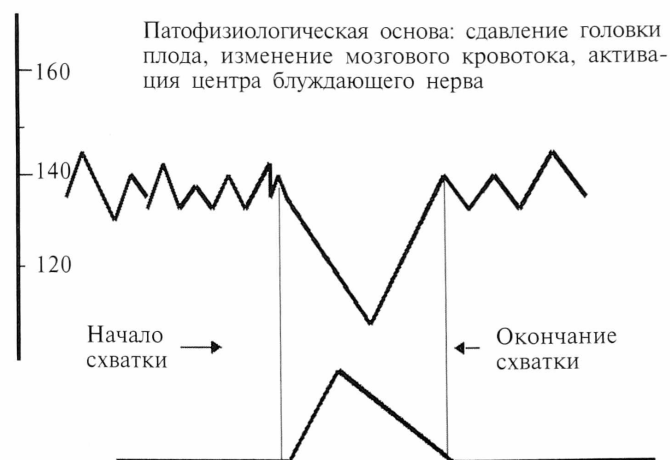
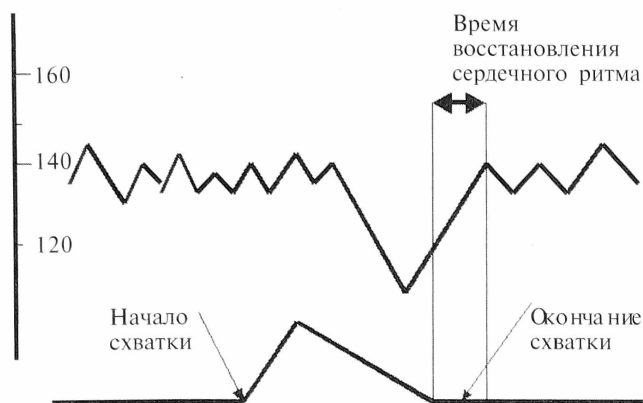


Рис. 8. Формирование раннихдецелераций



Патофизиологическая основа: гипоксия, рефлекторная стимуляция центра блуждающего нерва; возможно развитие ацидоза и повреждение миокарда

Рис. 9. Формирование поздних децелераций

мозга плода вследствие сдавления его головки. Часто они возникают как в первом, так и во втором периоде родов и не сопровождаются развитием ацидоза у плода.

Возникновение поздних децелераций (рис. 9) задерживается по отношению к началу сокращения матки, и восстановление исходного уровня частоты сердечных сокращений плода происходит после окончания схватки. Поздние децелерации являются признаком нарушения функционального состояния плода.

Вариабельные децелерации (рис. 10) характеризуются различным временем возникновения относительно сокращений матки и различной продолжительностью. Они чаще имеют V-образную форму, однако могут отличаться друг от друга на протяжении одной записи кардиотокограммы.

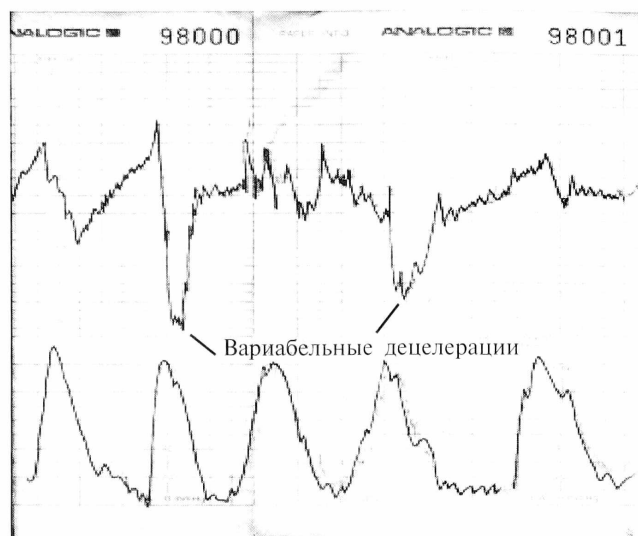
Появление вариабельных децелераций связано со сдавлением пуповины во время схватки, шевелениями плода (особенно на фоне маловодия), а также при дефиците Вартонова студня пуповины (тощей пуповине) и других нарушениях в строении пупочного канатика.

В зависимости от величины урежения ЧСС относительно базального уровня различают три степени тяжести ранних и поздних децелераций.

Степень тяжести ранних и поздних децелераций (по Kubli F. и соавт., 1969):

- Легкая степень: урежение сердечного ритма до 15 уд./мин относительно базального уровня.
- Средняя степень тяжести: урежение сердечного ритма на 15–45 уд./мин относительно базального уровня.
- Тяжелая: урежение сердечного ритма более чем на 45 уд./мин относительно базального уровня.

В зависимости от амплитуды и длительности урежения сердечного ритма плода различают три



Патофизиологическая основа: сдавление пуповины, нарушение пуповинного кровотока; возможно развитие ацидоза и повреждение миокарда

Рис. 10. Формирование вариабельных децелераций

степени тяжести вариабельных децелераций: легкую, среднюю и тяжелую.

Степень тяжести вариабельных децелераций (по Kubli F. и соавт., 1969):

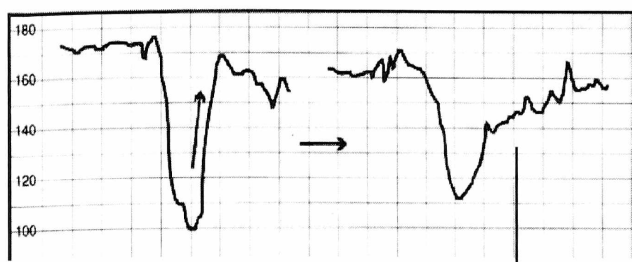
- Легкая степень:
 - длительность менее 30 с независимо от уровня урежения сердечного ритма;
 - урежение сердечного ритма до 80 уд./мин независимо от продолжительности;
 - урежение до 70–80 уд./мин длительностью менее 60 с.
- Средняя степень тяжести:
 - урежение сердечного ритма до 70 уд./мин продолжительностью 30–60 с;
 - урежение до 70–80 уд./мин длительностью более 60 с.
- Тяжелая:
 - урежение сердечного ритма до уровня менее 70 уд./мин длительностью более 60 с.

Таблица

Зависимость между видом и степенью тяжести децелераций и численными значениями pH крови плода* (по Kubli F. и соавт., 1969)

Вид и степень тяжести децелераций	pH крови плода
Отсутствие децелераций; ранние; вариабельные (легкой степени)	$7,3 \pm 0,04$
Вариабельные (средней степени тяжести)	$7,26 \pm 0,04$
Поздние (легкой и средней степени тяжести)	$7,22 \pm 0,06$
Вариабельные (тяжелой степени); поздние (тяжелой степени)	$7,21 \pm 0,05$
	$7,15 \pm 0,07$
	$7,12 \pm 0,07$

* — техника взятия крови осуществлялась согласно методике Saling E. и соавт., 1964.



Замедление темпов выравнивания сердечного ритма

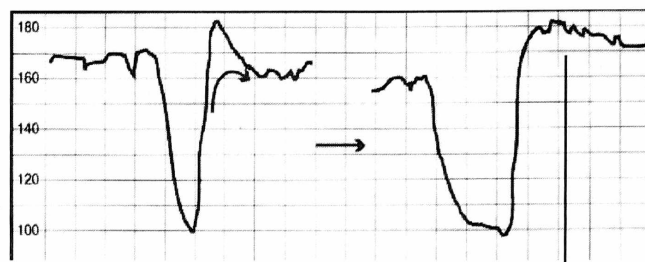
Рис. 11. Замедление темпов выравнивания частоты сердцебиения плода до базального уровня после варибельной децелерации (по Fischer W. M.)

Данные, представленные в таблице, позволяют оценить клиническое значение различных типов децелераций и их степени тяжести. Так, регистрация тяжелых варибельных децелераций, а также поздних может сопровождаться развитием ацидоза у плода (рН крови менее 7,2). При этом рН крови плода при наличии тяжелых варибельных и тяжелых поздних децелераций может соответствовать тяжелому ацидозу (рН менее 7,1). Проведенные исследования свидетельствуют о том, что развитие метаболического ацидоза у плода возможно в том случае, если более 50% схваток сопровождаются поздними децелерациями.

Неблагоприятные признаки:

- увеличение количества и углубление степени тяжести поздних децелераций;
- замедление темпа выравнивания сердечного ритма до базального уровня после децелераций;
- сочетание поздних децелераций со снижением варибельности сердечного ритма или последующей тахикардией;
- сочетание поздних и варибельных децелераций.

Неблагоприятными прогностическими признаками считаются: увеличение количества поздних децелераций; степень тяжести поздних децелераций; замедление скорости выравнивания сердечного ритма до базального уровня (рис. 11); соче-



Тахикардия

Рис. 12. Развитие последующей тахикардии у плода (по Fischer W. M.)

тание поздних децелераций со снижением варибельности сердечного ритма или тахикардией (рис. 12). По данным Paul R. и соавт., развитие ацидоза у плода при регистрации поздних децелераций наблюдается преимущественно при одновременном снижении амплитуды осцилляций менее 5 уд./мин.

Литература

1. Гармашева Н. Л., Константинова Н. Н. Патофизиологические основы охраны внутриутробного развития человека. М.: Медицина. — 1985.
2. Медведев М. В., Юдина Е. В. Заддержка внутриутробного развития плода. М.: РАУЗДПГ. — 1998.
3. Павлова Н. Г. Антенатальная диагностика, профилактика и лечение функциональных нарушений развития ЦНС плода: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — СПб.: Б.и. — 2000.
4. Fischer W. M. Kardiotokographie. Stuttgart. — 1981.
5. Goeschen K. Kardiotokographie-Praxis. Stuttgart. — 1992.
6. Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice — Ed. R. K. Creasy, R. Resnik — Philadelphia. — 1989.
7. Kubli F. W., Hon E. H., Khazin A. F., Tekemura H. Observation on heart rate and pH in the human fetus during labor//Am. J. Obstet. Gyn. — 1969. — Vol. 15. — P. 1190–1206.
8. Williams K. P., Galerncau F. Intrapartum fetal heart rate patterns in the prediction of neonatal acidemia//Am. J. Obstet. Gyn. — 203. — Vol. 188. — N 3. — P. 820–823.

ESTIMATION OF A FUNCTIONAL CONDITION OF A FETUS AT PREGNANCY AND IN DELIVERY

Kogan I. Yu., Poljanin A. A., Pavlova N. G.

Е. Ю. Майчук, С. В. Юренева,
О. А. Василевская

Московский Государственный
медико-стоматологический
университет;
Научный центр акушерства,
гинекологии и перинатологии
РАМН, Москва

ИЗМЕНЕНИЯ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У ЖЕНЩИН В ПЕРИОД ПОСТМЕНОПАУЗЫ

■ Результаты крупных исследований показали, что у женщин с наступлением менопаузы значительно повышается риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Это связывают с утратой кардиопротективного влияния эстрогенов и формированием так называемого менопаузального метаболического синдрома, включающего изменения обмена липидов и липопротеинов, инсулина и углеводов, а также гемостаза и фибринолиза. Одновременное выключение функции яичников у женщин репродуктивного возраста после тотальной овариэктомии вызывает раннее развитие отсроченных климактерических расстройств, в том числе сердечно-сосудистых заболеваний. Своевременное назначение заместительной гормональной терапии может предотвратить развитие неблагоприятных метаболических изменений и уменьшить сердечно-сосудистый риск.

■ **Ключевые слова:** женщины, факторы риска ИБС, менопауза, менопаузальный метаболический синдром, липиды, заместительная гормональная терапия, постовариоэктомический синдром

Заболевания сердечно-сосудистой системы (ССС) в развитых странах являются главной причиной смерти людей среднего и пожилого возраста [20, 41]. В России смертность от заболеваний ССС составляет 52 % у мужчин и 63 % у женщин и в большинстве случаев связана с осложнениями ишемической болезни сердца (ИБС).

Смертность от ИБС растет с увеличением возраста у пациентов обоих полов, однако если соотношение этого показателя у мужчин и женщин в возрасте 35–44 года составляет 5/1, то в возрасте старше 75 лет — только 1,5/1 [15]. В среднем ИБС у женщин развивается на 7–10 лет позже, чем у мужчин [38].

Каждая 50-летняя женщина имеет 46 % риск развития ИБС и 36 % риск смерти от нее [31]. Одна из 4-х женщин в возрасте 60 лет и старше предположительно умрет от ИБС [15]. У женщин отмечен худший по сравнению с мужчинами прогноз заболеваний ССС: больше женщин умирает от первого инфаркта миокарда, а также в течение первого года жизни после инфаркта [41]. Кроме того, с 1960 г. уровень смертности от ИБС у женщин снизился в значительно меньшей степени, чем у мужчин (на 20 и 30 % соответственно) [41].

Несмотря на это в течение многих лет женщины исключались из исследований заболеваний ССС. Вероятно, это было обусловлено большей распространенностью некоронарогенных болей в сердце, а также сложностями, связанными с меньшей чувствительностью и специфичностью традиционно применяемых методов диагностики ИБС у пациенток [36]. Точку зрения о меньшей распространенности и более благоприятном течении ИБС у женщин по сравнению с мужчинами подтвердили данные Фремингемского исследования [26]. Такие результаты могут быть объяснены низкой частотой использования коронарографии у женщин и, как следствие, включения в группу ИБС пациенток с некоронарогенным происхождением болей. В то же время при повторном анализе данных Фремингемского исследования прогноз у женщин, перенесших инфаркт миокарда, был хуже, чем у мужчин [36].

В последние годы все большее внимание уделяется зависимым от пола различиям СС заболеваний. Показано, что только в 50 % случаев ИБС у женщин связана с предшествующим наличием «классических» факторов риска. Вместе с тем значительное число женщин имеет атеросклеротические изменения сосудов в отсутствие клинических проявлений ИБС [15]. Результаты продолжающегося Фремингемского исследования показали, что у 2/3 женщин, внезапно умерших от ИБС, клинические симптомы заболевания отсутствовали. Все это диктует необходимость выработки других подходов к оценке риска развития атеросклероза у женщин.

Метаболические факторы риска атеросклероза у женщин

Результаты когортных исследований показали, что большая часть метаболических факторов риска ИБС для мужчин и женщин общая [11]. Однако у последних чаще встречаются дислипидемия и сахарный диабет, а повышенный уровень холестерина (Хс) в большей, чем у мужчин, степени увеличивает риск заболеваний периферических сосудов. Также у женщин большее прогностическое значение имеют снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (Хс ЛВП) и повышение триглицеридов (ТГ) [7]. Регрессивный анализ четырех проспективных исследований [17] показал, что взаимосвязь между уровнем Хс ЛВП и ИБС у женщин была более выраженной, чем у мужчин. Повышение уровня Хс ЛВП на 1 мг/дл сопровождалось снижением риска ИБС у мужчин на 2 %, а у женщин — на 3 %. По данным Фремингемского исследования, несмотря на более низкий по сравнению с мужчинами уровень ТГ, у женщин коэффициент регрессии между этим показателем и риском развития ИБС был в 5 раз больше, чем у мужчин [26]. Также была отмечена значимая связь изменений содержания в крови ТГ и ЛВП с факторами стиля жизни, такими как ожирение, стресс, употребление алкоголя [31].

Уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (Хс ЛНП) как предиктора ИБС менее важен у молодых женщин, но в более старшей возрастной группе — аналогичен таковому у мужчин и является значимым фактором риска заболеваний ССС, в частности, инфаркта миокарда [42].

В ряде исследований показано, что у женщин переход от благоприятных к неблагоприятным метаболическим показателям связан не с возрастом, а именно с угасанием функции яичников [27, 33]. Это позволяет считать менопаузу уникальным «женским» фактором риска заболеваний ССС.

Менопауза и метаболические факторы риска

В процессе угасания функции яичников в организме женщины происходит ряд изменений, способствующих развитию заболеваний ССС. Условно эти изменения могут быть разделены на две группы: 1-я — метаболические, включающие изменения обмена липидов и липопротеинов, инсулина и углеводов, а также гемостаза и фибринолиза; 2-я группа — неметаболические изменения, к которым относятся дисфункция эндотелиальных клеток, изменения функции сердца, гемодинамики и прочие механизмы [3].

Результаты крупных исследований показали, что на метаболизм липидов отрицательное влияние оказывает не возраст, а именно менопауза [27, 33]. В cross-sectional и longitudinal исследованиях было выявлено, что у женщин в периоды пре- и перименопаузы показатели липидного обмена более благоприятные, чем в постменопаузе [27, 39]. Наиболее выраженные изменения показателей липидного обмена, способствующие развитию атеросклероза, начинаются в среднем за 3 года до естественной менопаузы и продолжают в течение 1 года после ее наступления. В более поздний период (от 1 до 3–5 лет после менопаузы) дальнейших значимых ухудшений показателей липидного обмена в большинстве случаев не отмечается.

Неблагоприятное изменение липидного профиля у женщин после наступления менопаузы подтверждено в большом количестве исследований. До перименопаузы уровень общего Хс и Хс ЛНП у женщин ниже, чем у мужчин, а в период постменопаузы наблюдается обратное соотношение [31]. Увеличение содержания общего холестерина на 10 % происходит преимущественно за счет повышения уровня Хс ЛНП (приблизительно на 25 %), а также холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ЛОНП) и липопротеина (а) (ЛП (а)) [21]. Кроме того, отмечается активизация процессов окисления Хс ЛНП и увеличение процентного содержания наиболее мелких плотных частиц ЛНП, обладающих повышенной атерогенностью [16]. Несколько позже начинает снижаться содержание Хс ЛВП, в частности, фракции ЛВП₂ [34], но эти изменения по сравнению с таковыми Хс ЛНП менее существенны. Повышение Хс ЛНП в период постменопаузы может быть вызвано понижением активности рецепторов к ЛНП [31]. Вместе с тем при уменьшении концентрации эстрогенов отмечается снижение активности липазы печени, что приводит к уменьшению уровня Хс ЛВП.

Менопаузальный метаболический синдром

Гипоэстрогения, возникающая после естественной или хирургической менопаузы, играет роль пускового фактора в развитии комплекса взаимосвязанных нарушений, объединяемых понятием «менопаузальный метаболический синдром» [3, 16], который включает: повышение общего Хс и Хс ЛНП, ЛП(а), ТГ, снижение скорости выведения ТГ, уменьшение концентрации Хс ЛВП, повышение количества малых плотных ЛНП, повышение инсулинорезистентности, снижение секреции инсулина в поджелудочной железе и его

выведения, нарушение сосудистой функции, висцеральное ожирение, повышение фибриногена, повышение артериального давления (АД). По мнению R. M. Krauss [25], в основе этой «запутанной сети» метаболических нарушений лежит инсулинорезистентность, которая может служить пусковым механизмом различных нарушений, включающих изменения артериальной стенки, влияющие на ее эластичность, и повышение АД, вызывать изменения системы свертывания крови и липидного обмена.

Влияние инсулинорезистентности на метаболизм липидов многообразно и затрагивает различные его звенья. Инсулинорезистентность повышает активность печеночной липазы, стимулирующей катаболизм ЛВП. Высокий уровень инсулина вызывает увеличение синтеза богатых ТГ липопротеинов в печени и снижает активность липопротеинлипазы (ЛПЛ), что приводит к замедлению элиминации ЛОНП, повышению уровня ТГ и накоплению атерогенных ремнантных частиц. Кроме того, повышается относительное количество более плотных малых частиц ЛНП, обладающих повышенной атерогенностью [24]. Эти изменения показывают, что инсулинорезистентность вызывает изменения липидного профиля, способствующие повышению риска развития заболеваний ССС.

Хирургическая менопауза

Хирургическая менопауза занимает особое место среди эстрогендефицитных состояний. Билатеральная овариэктомия с гистерэктомией вызывают одномоментное тотальное выключение функции яичников. Изменения, происходящие в организме женщины после такой операции, значительно отличаются от постепенного снижения концентрации половых стероидов в процессе старения организма [29]. Развивающиеся ранние и поздние (отсроченные) климактерические расстройства имеют более тяжелое течение по сравнению с таковыми при естественной менопаузе и объединены термином «постовариоэктомический синдром» [4]. Этот синдром, развивающийся в репродуктивном периоде — у женщин после оперативного вмешательства, может служить моделью для изучения действия на организм именно дефицита половых гормонов, а не тех изменений, которые сопровождают возрастное угасание функции яичников в период естественной перименопаузы.

Постовариоэктомический синдром

Для постовариоэктомического синдрома характерно развитие нейровегетативных, психоэмоциональных и обменно-эндокринных нарушений [4].

Уже в раннем постоперационном периоде у 72,3–89,6 % пациенток возникают приливы жара с обильным потоотделением [23], являющиеся наиболее ранними и специфичными симптомами выключения функции яичников. В первые недели после оперативного вмешательства у 42–68 % пациенток [23] появляются головные боли, головокружение, сердцебиение, общая слабость, парестезии и быстрая утомляемость, а также психоэмоциональные нарушения — раздражительность, эмоциональная лабильность, нарушения сна [32].

Развитие синдрома постовариоэктомии отмечается у 60–80 % оперированных пациенток [23, 32]. В 60 % случаев имеет место тяжелое течение этого синдрома, в 26 % — среднетяжелое, в 14 % — легкое течение. У 25 % женщин выраженные проявления синдрома постовариоэктомии приводят к стойкому нарушению трудоспособности [23]. К отсроченным последствиям тотальной овариэктомии относятся изменения в ССС и костной системе.

Хирургическая менопауза и заболевания ССС

Наиболее ярким доказательством влияния половых гормонов на ССС является значительное повышение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний после менопаузы как естественной, так и хирургически вызванной [6]. Повышение сердечно-сосудистого риска у женщин после двусторонней овариэктомии было более значительным, чем после естественной менопаузы или односторонней овариэктомии [29]. Результаты проспективного когортного исследования Nurses Health Study показали двукратное повышение риска ИБС у женщин, перенесших тотальную овариэктомию с гистерэктомией и не принимавших заместительную гормональную терапию (ЗГТ), по сравнению с таковым у женщин с естественной менопаузой [10].

Влияние хирургической менопаузы на метаболизм липидов

Eichhorn D. с соавт. [12] при исследовании изменений метаболизма липидов в течение 1-го года после билатеральной овариэктомии выделили 3 фазы: 1-я — до 2-х недель после операции — характеризуется уменьшением общего Хс, апоБелков AI и AII и повышением ТГ; вероятно, эти изменения в большей степени связаны с действием на организм операционной травмы, а не с дефицитом эстрогенов; 2-я фаза — 6–18 недель после операции — отмечается повышение уровня апоБелков AI, AII, CII и CIII; 3-я фаза — после 18 недель — аналогична естественной менопаузе

и характеризуется значительным повышением общего Хс, аполипопротеина В (апоВ) и незначительным временным повышением апоБелков AI и AII, в то время как неблагоприятные изменения общего Хс и апоВ сохранялись до конца периода наблюдения (1 год после операции). По данным других авторов, неблагоприятные изменения липидного профиля, такие как повышение общего Хс, Хс ЛНП и апоВ, наблюдаются уже в первый месяц после тотальной овариэктомии даже у женщин с исходно нормальным уровнем этих показателей [1, 14].

Аналогичные неблагоприятные изменения метаболизма липидов — повышение общего Хс, Хс ЛНП, апоВ и ЛП(а) — у женщин после билатеральной овариэктомии были выявлены и в других исследованиях [8, 29]. Также отмечались увеличение концентрации малых наиболее плотных частиц ЛНП, повышение уровня ТГ плазмы, снижение активности ЛПЛ и повышение активности лецитин-холестеринацилтрансферазы (ЛХАТ) [40]. Последнее может отражать повышенный захват свободного Хс липопротеинами высокой плотности, что, вероятно, связано с увеличением накопления Хс в ЛНП. Изменений активности печеночной липазы выявлено не было. Некоторыми авторами отмечалось снижение уровня ЛВП, в частности ЛВП₂, после билатеральной овариэктомии [13]; в других работах таких изменений не выявлялось [35]. Однако следует отметить, что исследования, в которых изменения показателей метаболизма липидов после операции изучались дольше 18 месяцев, единичны, а результаты их противоречивы.

ЗГТ у женщин после билатеральной овариэктомии

Для коррекции нарушений, возникающих после тотальной овариэктомии, наиболее патогенетически обоснованным является применение ЗГТ. В настоящее время для этой цели рекомендуют применение только натуральных гормонов либо их аналогов в дозах, достаточных для лечения ранних симптомов и профилактики отдаленных последствий [4]. Выбор препарата зависит от причины оперативного вмешательства, возраста, наличия факторов риска, особенностей клинического течения, результатов инструментального обследования. ЗГТ облегчает процесс адаптации организма женщины к остро возникшему дефициту эстрогенов и может предотвращать развитие постовариэктомического синдрома. Считается, что ЗГТ следует начинать в ранние сроки после оперативного вмешательства. Минимальный срок назначения ЗГТ составляет 5–7 лет. Вопрос об оптимальной продолжительности ЗГТ остается спорным.

Механизмы действия эстрогенов на обмен липидов

Влияние эстрогенов на метаболизм липидов зависит от способа, режима приема и от типа препарата. Обобщая данные литературы, можно выделить следующие механизмы действия эстрогенов на липиды.

Эстрогены увеличивают количество печеночных рецепторов к ЛНП, что приводит к повышению клиренса ЛНП и ускорению превращения Хс в желчные кислоты, а в итоге — к снижению Хс ЛНП в плазме.

В профилактике развития атеросклероза у женщин в постменопаузе немаловажную роль может играть уменьшение способности к окислению ЛНП под действием эстрогенов [7]. В частности, установлено, что эстрадиол угнетает окисление ЛНП и уменьшает образование липидных оксидов. Благодаря способности стимулировать регенерацию циркулирующих антиоксидантов (токоферола и β -каротина) и сохранять их внутри частиц ЛНП, а также собственным антиоксидантным свойствам, эстрогены предотвращают развитие нарушений эндотелий-независимой вазодилатации, возникающей под действием окисленных частиц ЛНП [22].

Под влиянием эстрогенов в ЛНП отмечается более выраженное снижение содержания Хс, чем апоВ, что приводит к изменению качественного состава и уменьшению размера ЛНП [2]. В то же время считается, что мелкие плотные частицы ЛНП более атерогенны, так как легче проникают в клетки и окисляются. Возможным объяснением этого противоречия могут служить следующие гипотезы: 1) действие эстрогенов на ЛВП и эндотелий доминирует над их воздействием на структуру ЛНП; 2) мелкие плотные ЛНП, образующиеся под влиянием эстрогенов, обладают измененными свойствами и менее атерогенны; 3) антиоксидантные свойства эстрогенов «нивелируют» повышенную окисляемость образующихся мелких ЛНП.

Также эстрогены вызывают снижение в плазме уровня ЛП(а) [28] — доказанного фактора риска атеросклероза. При сравнении гиполипидемических эффектов ЗГТ и симвастатина было выявлено 27 % снижение уровня ЛП(а) на фоне приема ЗГТ, в то время как диета, физические упражнения и большинство гиполипидемических препаратов не оказывают влияния на этот показатель [30].

Эстрогены повышают скорость удаления потенциально атерогенных остатков ЛОНП — ремнантов [2]. Действие эстрогенов на уровень ТГ зависит от пути поступления этих гормонов в организм. Необходимо отметить, что повышенный уровень ТГ может отражать как увеличение

концентрации атерогенных частиц — ремнантов ЛПП, так и количественное увеличение ТГ в ЛОНП, не влияющее на риск развития атеросклероза [5].

Пероральный прием эстрогенов способствует накоплению в печени высокой концентрации этих гормонов в результате так называемого «эффекта первичного прохождения через печень». Это приводит к 15–20 %-ному повышению уровня ТГ в крови, преимущественно за счет увеличения синтеза богатых триглицеридами ЛОНП [33].

Трансдермальное применение эстрогенов более физиологично и не увеличивает уровень ТГ, более того, в некоторых исследованиях отмечалось снижение уровня ТГ приблизительно на 15 % [9].

Эстрогены стимулируют синтез апоА1 и подавляют активность печеночной липазы [37], превращающей ЛВП₂ в ЛВП₁. В результате происходит снижение катаболизма ЛВП и повышение их концентрации на 10–15 % [7], а также увеличение относительного содержания фракции ЛВП₁ в плазме.

Влияние гестагенов на обмен липидов

Включение в терапию гестагенов необходимо у женщин с интактной маткой и у пациенток с эндометриозом. Исследования последних лет показали, что гестагенный компонент в ЗГТ не только защищает от гиперплазии эндометрия, но также влияет на некоторые эффекты эстрогенов и обладает собственным психотропным действием [18].

Многие гестагены обладают антиэстрогенным эффектом, вызывая снижение количества эстрогеновых рецепторов в органах-мишенях и ингибируя действие эстрогенов на молекулярном уровне. Пероральные гестагены могут препятствовать эстрогензависимому синтезу апопротеинов в печени, уменьшая благоприятное влияние эстрогенов на уровень ЛВП [18], и снижать уровень ТГ.

Таким образом, в последние годы внимание ученых привлекает проблема заболеваний ССС у женщин. Особенности этих заболеваний у женщин репродуктивного возраста, перенесших двустороннюю овариоэктомию, мало изучены. Вместе с тем количество таких пациенток в последние годы увеличивается, а средний возраст оперированных больных становится меньше. В большинстве работ по изучению заболеваний ССС у пациенток после овариоэктомии, проведенных в Европе и США, группы пациенток малочисленны, а период наблюдения не превышает 18 месяцев. Результаты подобных исследований, проведенных в Японии, Китае и Северной Корее, не могут переноситься на европейских женщин из-за возмож-

ного наличия генетических и национальных отличий, связанных с особенностями питания и стиля жизни. Кроме того, необходимо уточнение показаний для различных комбинаций препаратов ЗГТ, а также разработка схем лечения для пациенток с преобладанием расстройств в той или иной системе организма, связанных с синдромом постовариоэктомии.

Литература

1. Вишук А. В. Хирургическое исключение функции яичников и риск развития ишемической болезни сердца/Дис. к.м.н., М. — 2000. — 152 с.
2. Гончаренко Н. В., Старостина Т. А., Демидова Е. М. Заместительная гормональная терапия как одно из средств профилактики коронарной болезни сердца// Заместительная гормональная терапия — гармоничная зрелость женщины. Сборник статей под ред. акад. Кулакова В. И. — М.: МИК, 2000. — С. 8–20.
3. Сметник В. П. Системные изменения у женщин в климактерии//РМЖ. — 2001. — Т. 9 — № 9 (128). — С. 354–358.
4. Юреньева С. В. Синдром постовариоэктомии//Materia Medica. — 1999. — № 2 (22). — Р. 3–10.
5. Brewer H., Santamarina-Fojo S., Hoeg J. Disorders of lipoprotein metabolism//De Groot L., Besser M., Jameson J. Endocrinology. — Philadelphia: WB Saunders, 1995. — P. 2731–2753.
6. Bush T. L. The epidemiology of cardiovascular disease in postmenopausal women//Ann. N. Y. Acad. Sci. — 1990. — Vol. 592. — P. 263–271.
7. Bush T. L., Miller V. T. Effect of pharmacologic agents used during menopause: impact of lipids and lipoproteins// Mishell Jr. Menopause physiology and pharmacology. — New York: Yea Book Medical Publishers Inc. — 1987. — P. 187–208.
8. Castelo-Branco C., Casals E., Sanllehy C., Gonzalez-Merlo J., Iglesias X. Effects of oophorectomy and hormone replacement therapy on plasma lipids//Maturitas. — 1993. — Vol. 17 (2), N 9. — P. 113–122.
9. Cheang A., Siuruk-Ware R., Samsioe G. Transdermal oestradiol and cardiovascular risk factors//Br. J. Obstet Gynecol. — 1994. — Vol. 101. — P. 571–581.
10. Colditz G. A., Willett W. C., Stampfer M. J. et al. Menopause and risk of coronary heart disease in women// N. Engl. J. Med. — 1987. — Vol. 316. — P. 1105–1110.
11. Crawford S. L., Johannes C.B. The Epidemiology of cardiovascular disease in postmenopausal women//J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1999. — Vol. 84. — P. 1803–1806.
12. Eichhorn D., Justus B., Jaross W., Klimov A. N., Schollberg K. The effect of ovariectomy on lipoprotein metabolism during a period of one year//Exp. Clin. Endocrinol. — 1986. — Vol. 88 (2). — N 12. — P. 212–228.
13. Everson S. A., Matthews K. A., Guzick D. S., Wing R. R., Kuller L. H. Effects of surgical menopause on psychological characteristics and lipid levels: the Healthy Women Study. Health. Psychol. — 1995. — Vol. 14 (5). — N 9. — P. 435–443.
14. Farish E., Fletcher C.D., Hart D.M., Smith M.L. Effects of bilateral oophorectomy on lipoprotein metabolism//Br J Obstet Gynaecol — 1990. — Jan. Vol. 7 (1) — P. 78–82.
15. Genazzani A. R. Спорные вопросы лечебных аспектов климактерии: сердечно-сосудистые заболевания и заместительная гормональная терапия. Материалы Экспертного Совета Международного Общества по менопаузе, 13–16 октября 2000 г., Королевское общество по медицине. — Лондон, 2001//Maturitas. — 2001. — Vol. 38. — P. 263–271.
16. Goldsland I. F. Metabolic syndrome in postmenopausal women//Stimpel M., Zanchetti A. Hypertension after Menopause. — Berlin-New-York: Walter de Gruyter, 1997. — P. 43–51.

17. Gordon D. J., Probstfield J. L., Garrison R. J., Neaton J. D., Castelli W. P., Knoke J. D., Jacobs D. R., Bangdiwala S., Tyroler H. A. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease: four prospective American studies// *Circulation*. — 1989. — Vol. 79. — P. 8–15.
18. Graham J., Clarke C. Physiological Action of Progesterone in Target Tissue// *Endocrine Reviews*. — 1997. — Vol. 18. — N 4. — P. 502–515.
19. Graser T., Koychev R., Romer T., Georgiev D. B. et al. Dienogest as progestin for hormone replacement therapy// *Drugs of Today*. — 1999. — Vol. 35. — Suppl. C. — P. 115–126.
20. Heart and Stroke Facts Statistics, 1996. Dallas: American Heart Association, 1996.
21. Jensen J., Nilas L., Christiansen C. Influence of menopause on serum lipids and lipoproteins// *Maturitas*. — 1990. Vol. 12. — P. 321–331.
22. Keaney J. F., Shwartz G. T., Xu A. 17- β - estradiol preserves endothelial vasodilator function and limits low-density lipoprotein oxidation in hypercholesterolemic swine// *Circulation*. — 1994. — Vol. 89. — P. 2251–2259.
23. Khashtgir V., Studd M. Hysterectomy, ovarian failure and depression// *Menopause*. — 1998. — Vol. 2. Summer 5. — P. 147–154.
24. Krauss R. M. Dense low-density lipoproteins and coronary heart disease// *Am. J. Cardiol*. — 1995. — Vol. 75. — P. 53B–57B.
25. Krauss R. M. Metabolic determinants of atherosclerosis// 8th International Congress on the Menopause. — November, 1996. Sydney, Australia.
26. Lerner D. J., Kannel W. B. Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: a 26-year follow-up of the Framingham population// *Am. Heart. J.* — 1986. — Vol. 111. — P. 383–390.
27. Matthews K. A., Meilahn E., Kuller L. H. Menopause and risk factors for coronary heart disease// *N. Engl. J. Med.* — 1989. — Vol. 321. — P. 641–646.
28. Nabulsi A. A., Folsom A. R., White A. et al. Association of hormonal replacement therapy with various cardiovascular risk factors in postmenopausal women// *New Engl. J. Med.* — 1993. — Vol. 328. — P. 1069–1075.
29. Pansini F., Bonaccorsi G., Calisesi M., Campobasso C., Franze G. P., Giffi G., Locorotondo G., Mollica G. Influence of spontaneous and surgical menopause on atherogenic metabolic risk// *Maturitas*. — 1993. — Vol. 17 (3). — N 11. — P. 181–190.
30. Sbarouni E., Kyriakides Z. S., Kremastinos D. Th. The effect of hormone replacement therapy alone and in combination with simvastatin on plasma lipids of hypercholesterolemic postmenopausal women with coronary artery disease// *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1998. — Vol. 32 (5) — P. 1244–1250.
31. Schenck-Gustafsson K. Risk factors for cardiovascular disease in women: assessment and management// *Eur. Heart. J.* — 1996. — Vol. 17 (Suppl D). — P. 2–8.
32. Somsioe G., Scheck-Gustavsson K. Cardiovascular disease and hormone replacement therapy// *Climacteric and it's. SCOGS*. — 1998. — Vol. 1. — N 1. — P. 87–97.
33. Stevenson J. C. Are changes in lipoproteins during HRT important?// *Br. J. Obstet. Gynecol.* — 1996. — Vol. 103 (S13). — P. 39–44.
34. Stevenson J. C., Crook D., Goldsland I. Influence of age and menopause on serum lipids and lipoproteins in healthy women// *Atherosclerosis*. — 1993. — Vol. 98. — P. 83–90.
35. Suda Y., Ohta H., Makita K., Takamatsu K., Horiguchi F., Nozawa S. Influence of bilateral oophorectomy upon lipid metabolism// *Maturitas*. — 1998. — Vol. 29 (2). — N 6. — P. 147–154.
36. Swahn E. The care of patients with ischaemic heart disease from a gender perspective// *Eur. Heart J.* — 1998. — Vol. 19. — N 12. — P. 1758–1765.
37. Tikkanen M., Nikkila E., Kuusi T., Sipmen S. High density lipoprotein-2 and hepatic lipase: Reciprocal changes produced by estrogen and norgestrel// *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1982. — Vol. 54. — P. 1113–1117.
38. Tunstall-Pedoe H., Kuulasmaa K., Mahonen M. Contributions of trends in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA Project populations// *Lancet*. — 1999. — Vol. 353. — P. 1547–1557.
39. Van Beresteijn E. C. H., Korevaar J. C., Huijbregts P. C. W. Perimenopausal increase in serum cholesterol: A 10-year longitudinal study// *Am. J. Epidemiol.* — 1993. — Vol. 137. — P. 383–392.
40. Wakatsuki A., Sagara Y. Lipoprotein metabolism in postmenopausal and oophorectomized women// *Obstet. Gynecol* — 1995. — Vol. 85 (4). — N 4. — P. 523–528.
41. WHO. World Health Statistics Annual. Geneva: World Health Organization, 1992.
42. Zimetbaum P., Frissham W. H., Osi W. L. Plasma lipids and lipoproteins and the incidence of cardiovascular disease in the very elderly. The Bronx Aging Study// *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 1992. — Vol. 12. — P. 416–423.

CHANGES OF LIPIDS EXCHANGE IN THE POSTMENOPAUSAL WOMEN

Maichuck E. Yu., Yureneva S. V., Vasilevitskaya O. A



Т. У. Кузьминых

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

АКУШЕРСКИЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ (ТАКТИКА, ПРИНЦИПЫ ИНФУЗИОННО- ТРАНСФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ)

■ В акушерской практике кровотечения продолжают оставаться наиболее серьезной проблемой. Современный арсенал средств профилактики и лечения акушерских кровотечений, этапность и последовательность оказания экстренной помощи в родовспомогательных учреждениях позволили снизить общее число кровотечений во время и после родов. Однако полностью предотвратить неблагоприятные исходы беременности и родов пока еще не удалось. Два главных фактора определяют летальность при акушерских кровотечениях: запоздалый неадекватный гемостаз и неверная инфузионно-трансфузионная терапия. Статья посвящена тактике врача при кровотечениях, связанных с преждевременной отслойкой плаценты, разрывом матки, аномалиями прикрепления и расположения плаценты, гипотонией матки, принципам инфузионно-трансфузионной терапии.

■ Ключевые слова: акушерские кровотечения, инфузионно-трансфузионная терапия

В акушерстве кровотечения продолжают оставаться наиболее серьезной проблемой, так как среди причин материнской летальности они составляют в чистом виде — 20–25 %, как конкурирующая причина — 42 %, как фоновая — 78 % [1, 5, 7, 10]. Показатель акушерских кровотечений колеблется от 3 до 8 % по отношению к общему числу родов. В родовспомогательных учреждениях Санкт-Петербурга эта цифра составляет 3 %. По данным ВОЗ в год от кровотечений погибает 125 000 женщин. Материнская смертность от кровотечений в Санкт-Петербурге в последние годы составляет 4,2 на 100 000 случаев родов, закончившихся рождением живых детей. Летальность при акушерских кровотечениях определяют два главных фактора: запоздалый неадекватный гемостаз и неверная инфузионно-трансфузионная тактика [7].

В настоящее время акушерство располагает достаточным арсеналом средств для профилактики и лечения кровотечений во время и после родов. Разработаны представления о группах высокого риска развития кровотечений среди беременных, совершенствуются методы ведения родов, широко применяются утеротонические средства в третьем периоде родов для профилактики кровотечений. За последние годы улучшились организационные мероприятия — этапность и последовательность оказания экстренной помощи в родовспомогательных учреждениях. Все перечисленные меры позволили снизить частоту кровотечений в родах, однако полностью предотвратить неблагоприятные исходы беременности и родов пока не удалось [6, 8].

В последние десятилетия частота и структура акушерских кровотечений существенно изменилась. Отмечается тенденция к снижению частоты гипотонических кровотечений в третьем периоде родов и раннем послеродовом периоде на фоне увеличения процента кровотечений, связанных с преждевременной отслойкой плаценты и развития синдрома ДВС. Эта группа кровотечений характеризуется значительной интенсивностью, требует большого объема помощи и отмечается худшим прогнозом. В настоящее время ультразвуковой скрининг позволяет своевременно выявить предлежание плаценты, госпитализировать беременную и в большинстве случаев избежать массивной кровопотери [1, 10].

В отличие от всех кровотечений, которые наблюдаются у беременных, рожениц и родильниц в 2,7–8 % по отношению к общему числу родов, частота массивных кровотечений составляет 0,1–0,2 %. Акушерские кровотечения могут возникать во время беременности, в родах, в послеродовом и раннем послеродовом периодах.

Кровотечения, обусловленные беременностью и родами:

- прерывание беременности;
- эктопическая беременность;

- трофобластическая болезнь;
- экстрагенитальная патология;
- преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты;
- разрыв матки;
- аномалии прикрепления плаценты и расположения плаценты;
- гипо- и атонические кровотечения в послеродовом и раннем послеродовом периодах;
- выворот матки;
- травмы мягких родовых путей;
- задержка частей последа в матке;
- наследственные и приобретенные дефекты системы гемостаза;
- аномалии родовых сил;
- ятрогенные причины (необоснованное назначение утеротонических средств, недостаточное обезболивание родов, акушерских пособий и операций, погрешности при ведении третьего периода родов);
- оперативное родоразрешение.

Один из основных факторов, повышающих процент акушерских кровотечений, — увеличение числа абдоминального родоразрешения. Частота кесарева сечения колеблется в широких пределах от 2 до 40 % от общего числа родов. В России этот показатель за последнее десятилетие состав-

ляет в среднем 12 %. Частота кесарева сечения обусловлена увеличением числа первородящих старшего возраста, экстрагенитальной патологией, показаниями со стороны плода, широким внедрением в клиническую практику высоких репродуктивных технологий при осложненном акушерско-гинекологическом анамнезе. С увеличением числа кесаревых сечений возрастает и частота повторного абдоминального родоразрешения. Его наиболее частым осложнением являются кровотечения, частота которых в 4 раз выше, чем при самопроизвольных родах [9, 12].

Острая кровопотеря оказывает глубокое воздействие на организм и вызывает сдвиги в функционировании всех органов и систем. Согласно существующим представлениям, изменения в организме при кровопотере можно разделить на несколько стадий: начальную, стадию компенсации и терминальную. В первых двух стадиях работают адаптационные механизмы, способствующие в той или иной степени поддерживать гомеостаз.

В случае срыва адаптационных возможностей наступает терминальная стадия. Основным результатом кровопотери, запускающим цепь патологических реакций, является остро развивающееся несоответствие между объемом циркулирующей

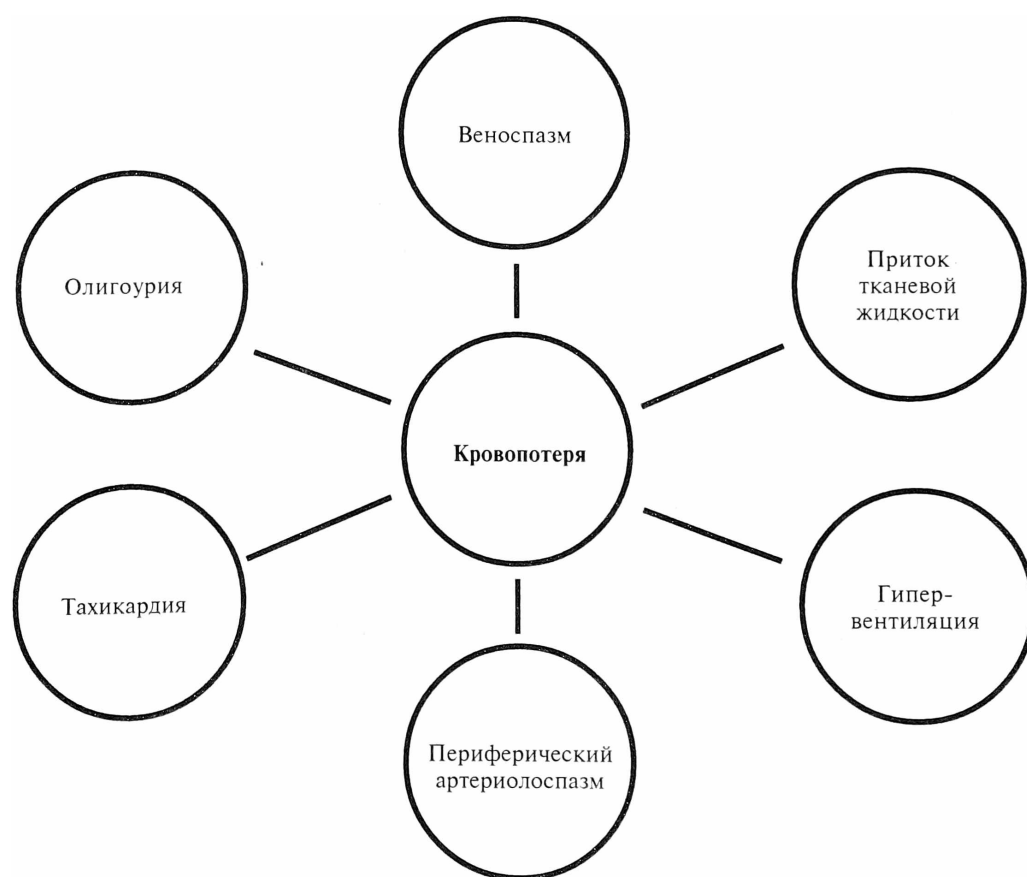


Рис. 1. Первичные функциональные сдвиги при кровопотере, направленные на компенсацию гиповолемии

в клинической практике. Несмотря на разнообразие предложенных методов, эту проблему нельзя считать решенной. Особенно сложно определить кровопотерю при кесаревом сечении.

В клинической практике чаще всего применяется визуальный метод определения кровопотери, однако даже у опытных специалистов ошибка составляет до 30 %. Степень дефицита ОЦК отражает шоковый индекс Альговера (отношение частоты сердечных сокращений к величине систолического артериального давления) (табл. 1).

Таблица 1

Оценка величины кровопотери по индексу Альговера

Индекс Альговера	Объем кровопотери (в % ОЦК)
0,8 и менее	10
0,9–1,2	20
1,3–1,4	30
1,5 и более	40

Следует отметить, что индекс Альговера неинформативен у больных с гипертензивным синдромом.

Гравиметрический метод предусматривает взвешивание операционного материала (способ М. А. Либова).

1. Объем кровопотери = $V/24 \times 15\%$ (при кровопотере < 1000 мл), где V — вес салфеток, 15 % — величина ошибки на околоплодные воды.

2. Объем кровопотери = $V/24 \times 30\%$ (при кровопотере > 1000 мл).

На показателях гематокрита основана формула Нельсона.

Процентное отношение общего объема кровопотери рассчитывается следующим образом:

$$\frac{0,036 \times \text{исходный объем кровопотери}}{\text{вес тела}} \times \text{гематокрит},$$

где

$$\text{исходный объем крови (мл/кг)} = \frac{24}{0,86 \times \text{исходный гематокрит}} \times 100$$

Данный метод достоверен в 96 %, но информативен при гематокрите, определенном не ранее чем через 24 часа, кроме того, необходимо знать исходный гематокрит.

В табл. 2 представлена зависимость кровопотери от плотности крови и гематокрита.

Самым объективным в настоящее время следует считать радионуклидный способ исследования ОЦК, ошибка которого составляет 3–5 %.

Объем физиологической кровопотери в родах составляет не более 0,5 % от массы тела. При пограничной кровопотере (400 мл) следует провести перерасчет объема кровопотери по отношению

Таблица 2

Определение кровопотери по плотности крови и гематокриту

Плотность крови, кг/мл	Гематокрит, л/л	Объем кровопотери, мл
1057–1054	0,44–0,40	До 500
1053–1050	0,38–0,32	1000
1049–1044	0,30–0,22	1500
Менее 1044	Менее 0,22	Более 1500

к массе тела женщины для индивидуального ее значения.

К факторам, определяющим индивидуальную реакцию на кровопотерю, относятся гестоз, анемия, гиповолемия, хроническое диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови, врожденные нарушения системы гемостаза, дефицит массы тела, экстрагенитальные заболевания (пороки сердца, сердечная недостаточность), осложненный родовой акт, многоводие, многоплодие.

При патологической кровопотере, не превышающей 1000–1200 мл, включаются механизмы аутогемодилюции. В зависимости от адаптационных возможностей такая кровопотеря может быть быстро компенсирована. При наличии фоновой патологии при беременности и в родах механизмы компенсации при кровотечении быстро истощаются. В результате нарастающего несоответствия ОЦК емкости сосудистого русла появляются признаки декомпенсированной кровопотери, т. е. геморрагического шока. Исходя из того, что геморрагический шок — это полиорганная недостаточность, возникшая вследствие массивной кровопотери, среди предрасполагающих факторов следует выделить ятрогенные: несвоевременное начало инфузионно-трансфузионной терапии, недостаточный темп и объем вводимых растворов, неправильный выбор качественного и количественного состава растворов, необоснованная коррекция гемостаза, недооценка тяжести больной, неправильный или запоздалый выбор методов окончательной остановки кровотечения [4, 5, 11].

Кровотечение более 1000 мл (> 20 % ОЦК) или 15 мл/кг массы тела обычно приводят к геморрагическому шоку. Продолжающееся кровотечение, превышающее 1500 мл (> 30 % ОЦК), считается массивным.

Основная задача акушера при кровотечении — своевременное использование наиболее эффективных и надежных методов его остановки, адекватная инфузионно-трансфузионная терапия, правильный выбор анестезиологического пособия до возникновения геморрагического шока, так как нарушения макро- и микроциркуляции вовлекают

в патологический процесс важнейшие системы организма, нарушают гомеостаз.

Один из видов акушерской патологии, угрожающий здоровью и жизни женщины из-за возможного массивного акушерского кровотечения, — предлежание плаценты (0,2–0,8 % от общего числа родов). В последние 10–15 лет наблюдается повышение его частоты, что объясняется возрастанием числа внутриматочных вмешательств. Предрасполагающими факторами являются морфологические изменения эндометрия у женщин с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом. Среди факторов, способствующих предлежанию плаценты, следует указать рубцы на матке, миомы матки. Полное предлежание плаценты при доношенном сроке беременности, установленное ультразвуковым исследованием, является абсолютным показанием к кесареву сечению до начала кровотечения. При неполном предлежании плаценты допустимо родоразрешение через естественные родовые пути при умеренной кровопотере (не более 250 мл), удовлетворительной родовой деятельности, достаточной степени раскрытия маточного зева (5–6 см) после предварительной амниотомии. Продолжающееся кровотечение в объеме, превышающем 250 мл, при неполном предлежании плаценты и отсутствии условий для быстрого родоразрешения является экстренным показанием для кесарева сечения. Опасность массивной кровопотери и развития геморрагического шока не исчезают после родоразрешения. В раннем послеродовом (послеоперационном) периоде высокий риск кровотечения в случаях предлежания плаценты обусловлен недостаточным сокращением нижнего сегмента матки, а также значительно более частым сочетанием предлежания с частичным приращением плаценты. Поэтому при выполнении операции кесарева сечения или при родоразрешении через естественные родовые пути необходимо проводить профилактику кровотечения с использованием утеротонических средств. В настоящее время в НИИ АГ им. Д. О. Отта и за рубежом с целью профилактики кровотечения в раннем послеродовом периоде используется мизопростол (синтетический аналог простагландина E1) 600–1000 мкг ректально [14]. При затруднении отделения плаценты следует иметь в виду вероятность ее приращения и своевременно переходить на экстирпацию матки.

Особую опасность возникновения массивных акушерских кровотечений представляет преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (0,5–1,4 % от общего числа родов). В 30 % случаев она является причиной массивных кровотечений, приводящих к летальному исходу. Преждевременная отслойка плаценты чаще про-

исходит во время беременности, реже — в родах. Предрасполагающими факторами являются заболевания, в патогенезе которых существенную роль играют хронические нарушения периферического кровотока у пациенток с гестозом и экстрагенитальными заболеваниями (гломерулонефрит, гипертоническая болезнь, инфекционно-аллергические васкулиты). Большинство авторов, занимающихся этой проблемой, обоснованно считают, что к важнейшим факторам патогенеза относятся гемодинамические и микроциркуляторные нарушения в маточно-плацентарном кровообращении, в результате которых нарушаются важнейшие функции фетоплацентарной системы [1, 3, 8, 10]. Главная задача акушера-гинеколога — быстрое и бережное родоразрешение в зависимости от условий. Своевременное оперативное родоразрешение на начальных стадиях отслойки плаценты позволяет избежать массивной кровопотери и сохранить матку. Следует обратить внимание на то обстоятельство, что причины кровотечения в раннем послеоперационном периоде у женщин после родоразрешения с острой отслойкой плаценты многофакторны. Следовательно, консервативные мероприятия должны ограничиться введением утеротонических средств и наружным массажем матки. При продолжающемся кровотечении показана экстирпация матки.

В случае родоразрешения через естественные родовые пути при преждевременной отслойке плаценты после рождения плода производят ручное отделение плаценты и выделение последа с целью быстрого опорожнения матки. При самостоятельном отделении последа ручное обследование полости матки обязательно.

К наиболее тяжелым повреждениям родовых путей, сопровождающимся болевым шоком (нередко в комбинации с геморрагическим шоком) относится разрыв матки (0,02–0,1 % от общего числа родов). Врачебная тактика при угрожающем и совершившемся разрыве матки заключается в немедленном чревосечении. При угрожающем разрыве матки производят кесарево сечение после предварительного предоперационного токолиза (болюсная форма β -адреномиметиков). При совершившемся разрыве выбор оптимального варианта колеблется между ушиванием разрыва и удалением матки. При отсутствии инфекции в родах, наличии линейного разрыва (особенно по старому рубцу) допустимо ушивание разрыва после предварительного освежения его краев. При обширных ранах с рваными и разможенными краями, грубых повреждениях, захватывающих нижний сегмент, переходящих на шейку матки или влагалище, следует производить экстирпацию матки [1, 12].

Причинами кровотечений в третьем периоде родов и раннем послеродовом периоде являются задержка частей последа, аномалии прикрепления плаценты, травмы мягких родовых путей, дефекты гемостаза, гипотония матки (2,5–8 % от общего количества родов). Важное значение имеет ведение третьего периода родов. Ручное отделение и выделение последа производят:

- при отсутствии признаков отделения плаценты и кровотечения в течение 20 минут после рождения ребенка;

- при кровопотере 250 мл на фоне продолжающегося кровотечения при отсутствии признаков отделения плаценты.

Дифференциальный диагноз плотного прикрепления и приращения плаценты устанавливается во время операции ручного отделения. При истинном приращении плаценты ручное отделение оказывается безуспешным. В этом случае необходимо отказаться от форсированных ручных манипуляций и произвести ампутацию или экстирпацию матки.

Лечение гипотонических кровотечений должно быть ранним и комплексным. Оно заключается в остановке кровотечения, нормализации гемодинамики, коррекции нарушений гемостаза. Лечение начинают с консервативных методов: опорожнение мочевого пузыря, наружный массаж матки, введение утеротонических средств (окситоцина, метилэргометрина, простагландинов F2a, мизопростола). Эндогенный окситоцин является регулятором активной фазы периода изгнания и раннего послеродового периода. По сравнению с началом родов в периоде изгнания его концентрация в плазме повышается более чем в 3 раза. Короткий период полураспада окситоцина (4–5 минут) делает его практически неэффективным при одномоментном внутримышечном или внутривенном введении. Поэтому для лечения гипотонического кровотечения целесообразно внутривенное капельное введение окситоцина (5–10 ЕД на 250–500 мл изотонического раствора хлорида натрия или 5 % раствора глюкозы). Метилэргометрин оказывает более медленный утеротонический эффект, но действует продолжительней окситоцина. Поэтому его внутримышечное введение целесообразно сочетать с внутривенным капельным назначением окситоцина.

Ручное обследование полости матки проводят только один раз под качественным обезболиванием, которое позволяет устранить болевой компонент. Чем раньше осуществлена эта манипуляция, тем выше ее эффективность. Ручное обследование полости матки преследует следующие задачи:

- убедиться в отсутствии задержавшихся частей последа;

- исключить нарушения целостности матки;

- оказать мощное рефлекторное воздействие на сократимость миометрия наружно-внутренним массажем.

Некоторые авторы рекомендуют бимануальное сдавление матки, при котором одна рука располагается в области переднего свода влагалища, другая — через брюшную стенку сдвигает заднюю стенку матки, создавая положение «гиперантефлексию», которое способствует пережатия маточных сосудов. После ручного обследования полости матки необходима тщательная ревизия мягких родовых путей и ушивание имеющихся разрывов. Это не только останавливает кровотечение, но и рефлекторно способствует сокращению матки. Хороший кровоостанавливающий эффект достигается при введении ПГФ2a 5 мг или метилэргометрина 0,2 % раствора 1,0 в шейку матки, мизопростола 600–1000 мкг ректально. Отсутствие эффекта от ручного обследования полости матки на фоне введения утеротонических средств свидетельствует о коагулопатическом характере кровотечения и необходимости перехода к оперативным методам лечения и срочной коррекции в системе коагуляции.

Для остановки кровотечения принято использовать 3–5 надежных методов, никогда не повторяя их. При неэффективности консервативного лечения крайне важно выбрать момент для радикального вмешательства. Наиболее частая ошибка — запаздывание с операцией, что ухудшает условия ее выполнения. Прав был профессор В. Ф. Снегирев, который писал: «Лучше иметь живую женщину без матки, чем мертвую — с маткой». Вопрос об операции удаления матки следует поставить при продолжающемся кровотечении и кровопотере более 30 % ОЦК. Ампутация матки показана лишь тогда, когда основную роль играет гипотонический компонент; при наличии коагулопатии следует произвести экстирпацию матки.

B-Lynch (1997) для остановки послеродового гипотонического кровотечения при кесаревом сечении предложил хирургический метод, суть которого сводится к прошиванию передней и задней стенок матки от нижнего сегмента до дна матки. Обязательным условием является разрез в нижнем сегменте матки. Преимущество данной методики, по мнению автора, — возможность избежать перевязки магистральных сосудов матки и сохранить репродуктивную функцию [12].

Если несмотря на проводимую терапию при массивной кровопотере (30 % ОЦК) имеется падение

артериального давления ниже критического уровня, то это не является противопоказанием к оперативному лечению. Операцию проводят в III этапе: на I этапе — выполняют срочное чревосечение на фоне инфузионно-трансфузионной терапии, временный гемостаз (наложение зажимов на магистральные сосуды матки); на II этапе — прекращают хирургические вмешательства, продолжают интенсивную терапию до повышения артериального давления, уменьшения гиповолемии, улучшения свертывающей функции крови; на III этапе — производят экстирпацию матки.

Важное значение в исходе лечения гипотонического кровотечения имеет своевременно начатая инфузионная терапия и возмещение кровопотери, применение препаратов, улучшающих реологические свойства крови и микроциркуляцию, предупреждающих развитие геморрагического шока и коагулопатических нарушений. Ориентировочный объем и состав инфузионно-трансфузионных средств представлен в табл. 3.

Восполнение утраченного объема жидкости в циркуляции должно начинаться так быстро, как это возможно. Скорость восполнения объема должна превышать темп кровотечения. В качестве плазмозамещающих растворов желателен использовать средства, не обладающие негативным влиянием на гемостаз и не вызывающие резкого притока интерстициальной жидкости в сосудистое русло. Главенствующее место в трансфузионной терапии акушерских кровотечений отводится свежезамороженной плазме, содержащей большинство компонентов плазменных ферментных систем. Основная роль применения плазмы состоит не в возмещении ОЦК, а в восстановлении гемостатического потенциала крови. При компенсации кровопотери важно учитывать тот факт, что к потере плазмы организм более чувствителен, чем к потере эритроцитов. Потеря 30 % и более начального объема плазмы нередко приводит к летальному исходу. Резерв эритроцитов и гемоглобина по отношению к потере плазмы в 3 раза больше. Дефицит эритроцитов желателен устранять за счет трансфузии эритроцитарной массы. Показанием для трансфузии эритроцитов является снижение гемоглобина до 80 г/л, гематокрита до 0,25 л/л. В настоящее время применение цельной консервированной крови должно уступить место широкому использованию компонентов крови, современных кровезамещающих растворов. Удельный вес компонентов крови не должен превышать 60 % объема кровопотери. В дальнейшем используется тактика отсроченных трансфузий.

Для восполнения ОЦК используются кровезаменители, коллоидные, кристаллоидные растворы. Волемическое действие плазмозамещающих

Таблица 3

Волемический коэффициент (отношение прироста ОЦК к объему введенного раствора) и период полувыведения

Раствор	Волемический коэффициент, %	Период полувыведения, час
Декстран 70	120	6
Декстран 40	140	4
Желатиноль	60	2
Гелофузин	100	4–5
Полиоксидин	100	2
ХАЕС-стерил 6%	100	6–8

растворов гемодинамического действия определяется следующими факторами:

- объемом введенного раствора;
- редепонированием крови из тканей;
- привлечением воды из интерстициального пространства в сосудистое русло (сила связывания воды прямо пропорциональна концентрации и обратно пропорциональна средней молекулярной массе коллоидных частиц); чем выше концентрация и чем меньше молекулярная масса, тем больше сила связывания воды и тем самым больше волемический эффект;
- распределением введенной жидкости между внутри- и внесосудистым секторами.

Для восстановления системной гемодинамики в настоящее время широко используются растворы с высокой молекулярной массой (6 и 10 % ХАЕС-стерил, волекам, инфукол) [5, 10]. На X Европейском конгрессе по проблемам интенсивной терапии (Париж, 1997) было отмечено, что в отличие от коллоидов, переливание до 1500 мл ГЭК в сутки не повышает риск спонтанной кровоточивости. Его гемодинамический эффект в 2–3 раза превышает эффект раствора альбумина при длительности гемодилюционного эффекта 4–6 часов. В последние годы одним из принципов инфузионно-трансфузионной терапии акушерских кровотечений является категорический отказ от введения гепарина ввиду отсутствия четкой диагностики I фазы синдрома ДВС и перехода ее во II фазу (гипокоагуляции), когда гепарин противопоказан. Трансфузионная терапия должна проводиться на фоне раннего и системного применения ингибиторов протеаз (контрикал, гордокс, трасилол) с целью подавления избыточного фибринолиза и предотвращения прогрессирования внутрисосудистого свертывания крови, антиагрегантного действия. При чрезмерной активации фибринолитического звена системы гемостаза в случаях развития коагулопатических кровотечений используется транексамовая кислота в дозе 500 мг.

Препарат подавляет активность плазмина, стабилизирует коагуляционные факторы и фибрин, снижает проницаемость сосудов и вызывает выраженный гемостатический эффект, что предотвращает деградацию фибриногена [6, 11].

Комплексная инфузионная терапия акушерских кровотечений должна быть направлена на коррекцию метаболического ацидоза, улучшение окислительно-восстановительных процессов, нормализацию микроциркуляции, гемодинамики, поддержание адекватного диуреза, стимуляцию сосудисто-тромбоцитарного звена, профилактику гнойно-септических осложнений.

Резервы снижения неблагоприятных исходов беременности и родов при акушерских кровотечениях далеко не исчерпаны. В настоящее время для профилактики кровотечений и посттрансфузионных осложнений при плановом абдоминальном родоразрешении у беременных высокого риска (рубцы на матке, миомы матки, анатомически узкий таз, крупный плод, многоплодие) применяются различные способы аутогемодонорства. В акушерстве предпочтение отдается дробной заготовке аутоплазмы методом плазмафереза в количестве 600 мл за 2 эксфузии с интервалом 1 неделя, проводимые за 1–2 месяца до родоразрешения. Заготовка плазмы для возмещения интраоперационной кровопотери более целесообразна, чем заготовка крови. Во-первых, при исходно нормальном уровне гемоглобина при кесаревом сечении, сопровождающемся кровопотерей не более 10–15 % ОЦК, уровень гемоглобина в послеоперационном периоде не снижается ниже 90–95 г/л, что, как правило, не требует возмещения глобулярного объема крови. Во-вторых, при наличии субклинических проявлений ДВС-синдрома требуется возмещение гемокоагуляционного потенциала путем введения свежезамороженной плазмы [9].

Главным резервом остается правильно организованная профилактика акушерских кровотечений, начиная с этапа наблюдения за беременными в женской консультации, рациональное ведение беременности, родов и послеродового периода. Одним из эффективных мероприятий является своевременная госпитализация, обследование и лечение беременных группы высокого риска по развитию кровотечения, своевременная правильная оценка возникшего осложнения и его срочное устранение путем проведения лечения в правильно выбранном объеме.

Литература

1. Айламазян Э. К. Неотложная помощь при экстремальных состояниях в акушерской практике. — СПб.: Н-Л. — 2002. — 432 с.
2. Абрамченко В. В., Куличкин Ю. В., Киселев А. Г. Простин Е2-профилактика и лечение гипотонических кровотечений в послеродовом и раннем послеродовом периодах/Сбор. мат. конф. — Ч. 2. — СПб. — 2000. — С. 121–122.
3. Абрамченко В. В. Активное ведение родов. — СПб.: Спец. Лит. — 2003. — 664 с.
4. Актуальные проблемы медицины критических состояний/Под ред. проф. А. П. Зильбер. — Петрозаводск, 1997. — 184 с.
5. Зильбер А. П. Кровопотеря и гемотрансфузия. — Петрозаводск, 1999. — 120 с.
6. Кулаков В. И., Серов В. И., Абубакирова А. М. Клиническая трансфузиология в акушерстве, гинекологии и неонатологии. — М.: Трида-Х, 2001. — 336 с.
7. Репина М. А., Левченко Л. Б. Лечебная тактика при акушерских кровотечениях//Вестник РААГ. — 1995. — № 3. — С. 65–67.
8. Руководство по практическому акушерству/Серов В. И., Стрижаков А. И., Маркин С. А. — М.: МИА, 1997. — 424 с.
9. Серов В. И., 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.
10. Серов В. И., Абубакирова А. М. Акушерские кровотечения//Акуш. и гин. — 1997. — № 5. — С. 28–33.
11. Федорова З. Д., Левченко Л. Б., Чуслов А. Г. Гемодилюционная коагулопатия и особенности инфузионно-трансфузионной терапии в акушерской практике//Гематол. и трансф. — 1993. — № 8. — С. 24–27.
12. Чернуха Е. А. Родовой блок. — М., 1999. — 533 с.
13. B-Lynch C., Coker A., Lawal A. et al. The B-Lynch surgical technique for the control of massive postpartum haemorrhage: an alternative to hysterectomy? Five cases reported//Brit. J. Obstet. Gynaecol. — 1997. — Vol. 104. — P. 372–375.
14. Kundodyiwa T., Majoko F., Rusakaniko S. Misoprostol versus oxytocin in the third stage of labor//Int. J. Gynaecol. Obstet. — 2001 Dec. — Vol. 75. — N 3. — P. 235–241.

OBSTETRICAL HEMORRHAGES (TACTICS, PRINCIPLES OF INFUSION/TRANSFUSION THERAPY)

Kyzminych T. U.

■ **The summary:** The haemorrhage continues to be the most serious problem in obstetrical practice. The modern arsenal of means for prevention and therapy of obstetrical bleeding, organization and subsequence of emergency care in maternity departments allowed to decrease the common amount of haemorrhage in intrapartum and postpartum periods. However, the full prevention of poor pregnancy and delivery outcomes is still not achieved. Two main factors determine the mortality level in obstetrical bleeding: late non-adequate haemostasis and incorrect infusional-transfusional therapy. The article is devoted to clinical management of haemorrhage in preterm placenta abruption, uterine rupture, anomalies of placenta attachment and placement, uterine hypotony, and principles of infusional-transfusional therapy.

■ **Key words:** obstetrical hemorrhages, infusion/transfusion therapy

П. П. Хохлов, С. А. Сельков

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

АССОЦИИРОВАННЫЙ С БЕРЕМЕННОСТЬЮ БЕЛКОВЫЙ КОМПЛЕКС «PAPP-A/PROMBP». ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА, МОЛЕКУЛЯРНОЕ СТРОЕНИЕ И ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ

■ В представленном обзоре сведены фактические данные об открытии, строении и физиологии ассоциированного с беременностью протеинового комплекса PAPP-A/proMBP. Приведены современные представления о первичной структуре, аминокислотной последовательности, третичной и четвертичной (субъединичной) структуре интактной молекулы. Приведены результаты экспериментальных исследований, которые говорят в пользу двойного — трофобластического и эндометриального происхождения циркулирующего белкового комплекса. Высказаны соображения о возможной роли PAPP-A/proMBP в иммунных взаимоотношениях материнского организма и фетоплацентарного комплекса. Приведены аргументы в пользу актуальности более детального изучения воздействия протеинового комплекса на компоненты иммунной системы материнского организма в ходе гестационного процесса.

■ **Ключевые слова:** беременность, белки беременности, биохимические маркеры, плацента, трофобласт, эндометрий, PAPP-A, PAPP-A/proMBP

Под неточным, но широко распространенным термином «белки беременности» понимают чаще всего сложные белки, и именно гликопротеины, продукция и функция которых прямо или косвенно связаны с репродуктивной системой и с гестационным процессом. Существует несколько классификаций многочисленных так называемых белков беременности, основанных на различных подходах: химическом строении, местах синтеза, физиологических свойствах. По своим физиологическим свойствам комплекс PAPP-A/proMBP следует отнести к так называемым циркулирующим белкам [11], то есть обнаруживаемым в плазме крови в ходе гестационного процесса. Кроме того, различают специфические белки беременности и белки, ассоциированные с беременностью (соответственно pregnancy — specific и pregnancy — associated). Первые обнаруживаются в физиологических условиях исключительно у беременных женщин, вторые могут присутствовать в меньших количествах у женщин вне беременности и у мужчин. Рассматриваемый в настоящем обзоре PAPP-A/proMBP относят ко второй группе [11, 27]. По своему химическому строению PAPP-A/proMBP следует отнести к гликопротеинам, в отношении гормоноподобной активности какого-либо рода его считают нейтральным.

Ассоциированный с беременностью белок PAPP-A/proMBP был впервые выявлен под названием «pregnancy associated plasma protein A» или сокращенно PAPP-A. В 1974 году [30] впервые PAPP-A/proMBP был идентифицирован среди трех других белков циркуляции электрофоретическими методами в сыворотке крови беременных женщин группой американских исследователей при помощи иммунной антисыворотки против белков плазмы крови беременных. Выявленные белки были обозначены как «Pregnancy associated plasma proteins — PAPP» соответственно «А», «В», «С» и «D». Позднее PAPP-C и PAPP-D были соответственно отождествлены с трофобластическим бета-гликопротеином и с плацентарным лактогеном [23, 27], а PAPP-A и PAPP-B рассматривают в качестве самостоятельных белков.

На основании позднейших исследований, когда было выяснено молекулярное строение белка, термин PAPP-A стали применять только к одной из субъединиц. Было установлено, что другая субъединица идентична предшественнику главного щелочного белка эозинофилов (Major basic protein — MBP), и ее стали обозначать как «proMBP». Физиологически интактную форму белка, обнаруживаемую в сыворотках беременных, стали обозначать как «PAPP-A/proMBP» [33, 34]. Это наиболее современное обозначение и употребляется в настоящей работе.

После открытия PAPP-A/proMBP и его обнаружения в периферической крови беременных женщин исследования белка развивались в трех основных направлениях. Первое можно условно назвать клиническим и лабораторно-клиническим: это изучение кинетики белка в плазме крови и других биологических жидкостях как в ходе нормальной беременности, так и при различных патологических

процессах. Во-вторых, большое внимание было уделено изучению локализации секрета белка и его выявлению в клетках и тканях репродуктивной системы. Третьим важным направлением изучения белка можно считать биохимическое: это изучение физико-химических свойств и молекулярного строения.

Белок беременности RAPP-A/proMBP обнаруживается в наибольших концентрациях прежде всего в плазме крови в кровотоке беременной женщины. Мониторинг периферической крови демонстрирует монотонно равномерное повышение концентрации с момента имплантации. После имплантации концентрация RAPP-A/proMBP начинает постепенно возрастать в ходе гестационного процесса от 0,05 мкг/мл и достигает максимума в 100–150 мкг/мл к моменту родов в случае нормального течения беременности. По завершении родов уровень RAPP-A/proMBP резко падает до основного уровня в течение 36–48 часов. Сразу после родов концентрация падает практически до нуля в течение 3-х суток [8, 12, 27, 31]. Обращает на себя внимание, что динамика концентрации белка отличается от соответствующих характеристик иных белков беременности, например ТБГ и т.п. Для RAPP-A/proMBP характерно монотонное и равномерное нарастание концентрации до 70–100 мкг/мл к моменту родов. Характерно, что профиль концентраций RAPP-A/proMBP в зависимости от срока нормальной беременности имеет характерный вид и отличается от подобных профилей большинства других белков беременности. Существенно, что концентрация белка продолжает монотонно возрастать в период от 36 до 40 недели беременности, то есть когда рост и развитие плаценты можно считать завершенным, так же как по существу и развитие зародыша. Эта особенность отличает RAPP-A/proMBP от, например, ТБГ, для которого характерно нарастание концентрации до 36 недель, после чего величина последней сохраняется постоянной [8, 12, 21, 27, 31, 40]. Существенно, что в отличие от ряда других известных белков беременности (трофобластического бета-глобулина — ТБГ, хорионического гонадотропина — ХГЧ, плацентарного лактогена — ПЛЧ и др.), профиль концентрации RAPP-A/proMBP не выходит на «плато», а продолжает монотонно возрастать на протяжении 36–40-й недель беременности вплоть до момента родов и физиологического отторжения плаценты. Была проведена попытка сравнительного анализа профиля концентраций ряда белков беременности с построением математических моделей, описывающих кривые роста белков в циркуляции [40]. Авторы пришли к выводу, что характер зависимости различен для плацентарного

лактогена (ПЛ), ТБГ и RAPP-A/proMBP. Авторы представили результаты в шкале молярных концентраций белков, то есть относительно молекулярной массы, и пришли к выводу, что профили концентраций в течение 1–17 недель беременности имеют различную форму и их следует описывать различными уравнениями. Например, концентрация ТБГ и, отчасти, ПЛЧ в высокой степени коррелирует с общей массой плаценты на данном сроке беременности и может являться косвенным показателем пролиферативной и секреторной активности цито- и синцитиотрофобласта. Профили RAPP-A/proMBP и ХГЧ отражают более сложную зависимость. В частности в интервале 3–10 недель гестации кривая носит приблизительно экспоненциальный характер, но далее относительный коэффициент роста снижается. Попытка экстраполировать экспоненциальную кривую на весь срок гестации привела бы, по мнению авторов, к результатам, почти в 100 раз превышающим опытные. Из этого наблюдения авторы делают вывод о существовании механизма регуляции, в частности ингибирования секреции RAPP-A/proMBP в материнскую циркуляцию в ходе беременности. Любопытно сравнение приведенной удельной молярной продукции белков беременности плацентой, выраженные в нмоль белка/г ткани/сутки. Такой показатель в интервале 1–17 недель беременности сравнительно постоянен для ТБГ, но монотонно растет в I триместре беременности для RAPP-A/proMBP. Последнее также наводит на мысль о существовании механизма регуляции продукции белка в процессе гестации. Период полураспада RAPP-A/proMBP в циркуляции составляет 48–60 часов, что и соответствует физиологическому падению концентрации после отхождения плаценты [21, 27, 40].

Кривая изменения концентрации RAPP-A/proMBP в ходе беременности достаточно своеобразна и отличается от подобных кривых для большинства других известных белков беременности и гормонов: альфа-фетопroteина — АФП, ТБГ, ХГЧ и т.п. Концентрация RAPP-A/proMBP монотонно увеличивается вплоть до момента родов и резко снижается практически до нуля через 48–72 часа после родов. Наиболее интенсивный синтез большинства плацентарных и фетальных белков многие специалисты связывают с периодами активной клеточной пролиферации и тканевого роста. Считают, например, что продукция трофобласт-специфического глобулина достаточно однозначно отражает пролиферацию цито- и синцитиотрофобласта и «общую активность» плаценты [40]. Максимальную секрецию альфа-фетопroteина связывают с периодом активного гистогенеза зародыша, что, возможно, связано

с рецепцией белка исключительно недифференцированными клетками [2]. Кинетика уровня RAPP-A/proMBP не демонстрирует подобной однозначной корреляции.

Белок секретируется главным образом в кровоток материнского организма. Данные относительно обнаружения белка в различных средах и тканях как материнского организма, так и фетоплацентарного комплекса показали, что наиболее высокие концентрации белка свойственны циркуляции в материнском организме. К концу гестационного периода наиболее высокий уровень RAPP-A/proMBP был выявлен в периферической циркуляции и венах матки [27]. В составе ретроплацентарной крови уровень белка значительно ниже. Низкие концентрации RAPP-A/proMBP в составе крови плода и амниотической жидкости. Соотношение концентраций белка косвенно указывает на участие в продукции белка не только фетоплацентарного комплекса, но и органов репродуктивной системы матери, что было экспериментально показано позднее.

Большое количество работ было посвящено измерению RAPP-A/proMBP при различных патологиях беременности и оценке диагностической значимости количественного определения белка. В области клинического акушерства RAPP-A/proMBP признан одним из наиболее значимых в качестве биохимического маркера генетически обусловленных аномалий развития [Всеросс. Симп. «Современные аспекты пренатального скрининга». СПб, 2002]. К настоящему времени можно считать практически установленным достоверное снижение концентрации белка в течение I триместра беременности в случае синдрома Дауна. Начат выпуск коммерческих наборов для биохимической пренатальной диагностики трисомии и RAPP-A/proMBP «узаконен» в качестве биохимического маркера синдрома Дауна в течение I триместра беременности. К настоящему времени можно считать твердо установленным, что при синдроме Дауна плода кривая зависимости концентрации белка от срока гестации деформирована. Так, в интервале 10–14 недель гестации концентрация RAPP-A/proMBP в периферической крови достоверно снижена, что позволяет рассматривать RAPP-A/proMBP в качестве эффективного маркера для пренатальной биохимической диагностики синдрома Дауна. Также существуют данные, правда, не столь убедительные, о том, что пониженное содержание белка характерно для синдрома Корнелия де Ланге [42].

Хотя и не получили пока всеобщего признания, но достаточно обширны и разнообразны лабораторно-клинические данные о зависимости профилей концентраций RAPP-A/proMBP и различных нарушений развития плода и функцио-

нирования репродуктивной системы материнского организма в ходе беременности [8, 12, 21, 27, 31]. Определение уровня содержания RAPP-A/proMBP продемонстрировало достоверную значимость в прогнозировании процесса гестации. Статистически достоверное снижение уровня белка наблюдали у женщин с угрозой спонтанного выкидыша и у большинства женщин с замершей беременностью.

До недавнего времени было принято считать, что в плазме крови небеременных женщин уровень RAPP-A/proMBP приблизительно соответствует границе чувствительности диагностических методов. Разработка и появление в исследовательской лабораторной практике высокочувствительных лабораторных методов позволило установить наличие и кинетику секреции белка вне гестационного процесса, что будет подробнее рассмотрено ниже. Важно отдельно отметить достоверное обнаружение RAPP-A/proMBP у женщин вне гестационного процесса и у мужчин. Было показано, что содержание RAPP-A/proMBP в периферической крови мужчин и небеременных женщин находится на грани чувствительности радиоиммунного и иммуноферментного анализов и не превышает 5 нг/мл. Высокочувствительными иммунохимическими методами была выявлена секреция клетками эндометрия в пролиферативной и секреторной фазах менструального цикла соответственно 1,0 и 1,7 мкг/мл в супернатантах эндометрия в экспериментальных условиях. Средние показатели для периферической крови небеременных женщин составляют соответственно 0,13 и 0,12 мкг/мл [11]. Интересно, что индуцированная приемом оральных контрацептивов децидуализация эндометрия приводит к резкому усилению секреции RAPP-A/proMBP. Соответствующие показатели достигают 4,8 и 0,16 мкг/мл для супернатанта эндометрия и периферической крови. Кроме того, RAPP-A/proMBP обнаружен в составе фолликулярной жидкости яичников [38], и выявлен иммунохимически крайне сходный белок в составе семенной плазмы мужчин [16]. Первые исследователи белка предполагали, что он продуцируется исключительно тканями плодной части плаценты, в частности цито- или/и синцитиотрофобластом. Наличие RAPP-A/proMBP на поверхности трофобласта было подтверждено посредством иммунофлюоресцентных методов с использованием поликлональных анти-RAPP-A/proMBP антител [9, 11]. С развитием высокочувствительных иммунохимических методов RAPP-A/proMBP был также обнаружен в плазме периферической крови небеременных женщин и была выявлена секреция белка эндометрием, причем преимущественно в секреторной фазе менструального цикла.

Позднее была убедительно продемонстрирована продукция RAPP-A/proMBP как изолированными клетками трофобласта в культуре, так и еще в большей степени изолированными клетками децидуальной ткани [15]. Было показано, что секреция RAPP-A/proMBP децидуальными клетками может быть дозозависимо стимулирована добавлением в культуральную среду сыворотки беременных. Из этих экспериментальных исследований авторы сделали вывод о том, что на ранних сроках беременности синтез и секреция RAPP-A/proMBP происходит в симпласте инвазивного трофобласта. Приблизительно к концу I триместра роль основного продуцента белка переходит к клеткам децидуальной ткани. Было также показано, что секреция белка клетками эндометрия *in vitro* имеет прогестерон-зависимый характер. При помощи высокочувствительного радиоиммунного метода RAPP-A/proMBP был выявлен во внутриматочной жидкости [18].

Путем иммуногистохимических исследований RAPP-A/proMBP был обнаружен в синцитиотрофобласте плаценты и децидуальной ткани беременных [30, 31, 36]. Прямые измерения RAPP-A/proMBP в тканях плода и материнских тканях репродуктивной системы подтвердили наличие белка в тканях трофобласта, децидуальной ткани [36], равно как и эндометрия [14]. Иммуногистохимические исследования локализации, как и прямые биохимические измерения продемонстрировали двойное происхождение белка: трофобластическое и децидуальное. Более детальное исследование синтеза и секреции RAPP-A/proMBP было проведено с помощью тканевых культур эксплантатов трофобласта плаценты и децидуальной ткани [15]. Авторы исследования показали, что RAPP-A/proMBP продуцируется *in vitro* изолированными культурами как трофобласта, так и децидуальной ткани. При этом продукция белка активно стимулируется в несколько раз (потенцируется) при добавлении в культуральную среду сыворотки беременных женщин. Авторы приходят к заключению, что на ранних сроках беременности RAPP-A/proMBP секретируется главным образом трофобластом плаценты, тогда как с увеличением срока гестации постепенно начинает прсвалировать белок децидуального происхождения и к моменту родов продукция белка трофобластом незначительна [11].

Интересны результаты экспериментальных исследований, проведенные над эксплантатами трофобласта и децидуальной ткани, полученными от беременных женщин на разных сроках беременности. Клетки того и другого вида ткани культивировали независимо после искусственного механического разделения плодного и материнского

слоев плаценты. В случае материала, взятого на ранних сроках беременности, более интенсивную секрецию демонстрировали клетки трофобласта. В случае материала, полученного при срочных или преждевременных родах, была выявлена противоположная картина: наиболее секреторно активными проявляли себя децидуальные клетки. В обоих случаях секреция белка могла быть эффективно стимулирована сывороткой крови беременных женщин. Авторы пришли к заключению, что RAPP-A/proMBP способны секретировать как трофобласт плода, так и децидуальный слой матки, причем преимущественный источник продукции белка меняется в течение гестационного процесса [11, 15].

Если наличие цельного тетрамерного комплекса RAPP-A/proMBP, по всей видимости, неразрывно связано с процессами репродукции, то каждый из мономеров в отдельности обнаруживают вне явлений физиологической репродукции. Кроме характерной для гранул эозинофилов субъединицы proMBP, другая субъединица — RAPP-A выявлена в супернатантах кондиционированной фибробластами человека культуральной среде в концентрации 0,18 мкг/мл [35].

Подробные исследования биофизической химии RAPP-A/proMBP, особенно в последнем десятилетии, привели к детальным представлениям о его молекулярном строении. С одной стороны, были изучены физико-химические свойства интактной димерной молекулы, с другой, — тонкое молекулярное строение каждой субъединицы в отдельности. Согласно первоначальному описанию белка, его молекулярная масса составляет 750 000–800 000 Да, а изоэлектрическая точка соответствует 4,1–4,4. Несколько позже пришли к заключению, что RAPP-A представляет собой гликопротеин с димерным молекулярным строением, где каждый из идентичных мономеров состоит из двух субъединиц с молекулярной массой 200 000 Да каждая [40].

Согласно современным представлениям, RAPP-A/proMBP представляет собой гликопротеин, обладающий сложной четвертичной структурой. Интактная молекула с молекулярной массой ~650 кДа обладает альфа-2 подвижностью при электрофорезе и имеет изоэлектрическую точку pI 4,1–4,5. Наличие «размытой» изоэлектрической точки объясняется микрогетерогенностью, свойственной гликопротеинам с высоким содержанием углеводной составляющей. Димерная молекула содержит 17,5 % углеводов. Интактная молекула составлена из двух идентичных мономеров, каждый из которых состоит из двух субъединиц. Субъединицы связаны друг с другом дисульфидными мостиками.

После того, как было показано субъединичное строение RAPP-A/proMBP, были достаточно подробно исследованы молекулярные свойства каждой из субъединиц в отдельности. К настоящему времени их молекулярное строение описано детально в [34, 40]. Изучение аминокислотной последовательности каждой из субъединиц показали, что одна из них представляет собой полипептидную цепь из 222 аминокислотных остатков и представляет собой предшественник цитотоксичного «главного щелочного белка» (Major Basic Protein), находящегося в гранулах эозинофилов. При этом субъединица-предшественник очень сильно гликозилирована — углеводная часть субъединицы составляет 38,6 %. Сильно выращенная гликозидная часть субъединицы с массивными углеводными «антеннами» не постоянна по своему составу, в результате чего молекулярная масса (ММ) субъединицы варьирует в интервале 50–90 кДа. Строение другой субъединицы оригинально. Как показали результаты секвенирования, эта субъединица RAPP-A представлена аминокислотной последовательностью из 1547 остатков [34]. Углеводный компонент субъединицы RAPP-A составляет 13,4 % [34, 40]. Две разноименные субъединицы связаны дисульфидными мостиками и образуют протомер с молекулярной массой 187–265 кДа. Два идентичных протомера образуют путем нековалентных связей интактную молекулу, ММ которой по данным ПАГ-электрофореза соответствует приблизительно 700–750 кДа. Последние цифры, возможно, завышены из-за значительной углеводной части молекулы. В интактной молекуле 19–20 % молекулярной массы приходится на углеводы, в том числе уроновые кислоты. Было показано, что RAPP-A/proMBP эффективно связывает гепарин [20]; некоторые исследователи указывают, что интактная молекула содержит Zn^{++} . Выяснено, что субъединицы RAPP-A и proMBP кодируются генами, локализованными соответственно в 9-й и 11-й хромосомах [24, 37]. Выказано предположение, что RAPP-A и proMBP не только кодируются генетически, но и синтезируются независимо друг от друга как синцитиотрофобластом плаценты, так и клетками децидуальной оболочки матки, а образование четвертичной структуры происходит в ходе посттрансляционного процессинга, механизм которого пока неясен.

Физиологическая роль RAPP-A/proMBP как в гестационном процессе, так и помимо него остается неясной. Начиная с момента первоначального открытия белка RAPP-A/proMBP, были проведены многочисленные попытки исследовать физиологическую роль белка при беременности, его влияние на организм матери и плода. Возникает естественный вопрос о взаимоотношениях

RAPP-A/proMBP с молекулярными и клеточными компонентами иммунной системы материнского организма в ходе гестационного процесса. Особый интерес вызывает у специалистов разных областей иммунологическая роль белка, в частности его взаимодействие с молекулярными и клеточными компонентами иммунной системы матери, возможная иммуносупрессивная или, во всяком случае, иммуномодулирующая роль в ходе гестационного процесса. Достаточно многочисленны исследования взаимодействия RAPP-A/proMBP с компонентами иммунной системы материнского организма фрагментарны и зачастую противоречивы. Различные авторы продемонстрировали торможение реакции бласттрансформации в смешанной культуре лимфоцитов (СКН); было отмечено ингибирующее влияние на систему комплекса [10]. Экспериментальные данные привели в дальнейшем к оценке RAPP-A/proMBP как иммуномодулятора [11, 13]. Однако позднее авторы пришли к заключению, что причиной подобных результатов может быть присутствие примесного гепарина, высокоаффинно связываемого белковым комплексом, а также влияние иных примесных компонентов. Анализ полученных результатов заставил признать, что результаты иммунологических экспериментов могут зависеть от условий и методов получения очищенной формы RAPP-A/proMBP [11].

Существенно, что конкретные молекулярные и клеточные механизмы подобного ингибирования остаются неясными. Кроме того, значительное число иммунологических исследований проведено на уровне знаний 1980-х годов и их крайне затруднительно трактовать с позиций и представлений современной иммунологии. В свою очередь RAPP-A/proMBP является наименее изученным среди других белков беременности.

В то время как представления о биохимических, иммунологических и физиологических свойствах интактного димерного комплекса далеки от исчерпывающих, накоплено немало сведений о свойствах отдельных субъединиц, обнаруживаемых вне репродуктивного аппарата и репродуктивной функции. Субъединица RAPP-A обнаружена в качестве одного из продуктов секреции фибробластов и остеобластов *in vitro* в соответствующих кондиционированных средах клеточных культур. Крайне интересна идентификация субъединицы RAPP-A из культуры фибробластов человека в качестве протеазы, расщепляющей связывающий белок-4 инсулиноподобного фактора роста (Insulin-like Growth Factor Binding Protein-4: IGFBP-4). В свою очередь, само явление IGF-зависимого IGFBP-4 протеолиза достаточно хорошо известно и было описано для культур нормальных

остеобластов человека, клеток гладкой мускулатуры сосудов и клеток стромы эндометрия, децидуальных клеток, клеток гранулезного слоя и жидкости фолликула яичника, однако во всех указанных случаях соответствующий фермент не был идентифицирован [29].

Анализ аминокислотной последовательности RAPP-A привел к выявлению аминокислотной последовательности («мотива»), характерной для металлопротеаз, в том числе Zn^{++} -связывающего сайта [28, 29, 33, 34]. Последний факт вызывает особенный интерес в связи с признанием роли металлопротеаз и регуляции их активности при инвазии трофобласта в децидуальную ткань и в регулятивных биохимических взаимоотношениях между тканями. Обнаружение свойств металлопротеаз и протеазной активности RAPP-A-субъединицы с одной стороны, и признание важной роли металлопротеаз в регуляции отношений инвазивного трофобласта и децидуальной ткани, с другой, наводят на мысль о возможной роли RAPP-A/proMBP в процессе имплантации. Присутствие в составе proMBP-субъединицы участка аминокислотной последовательности со свойствами катионного белка, а также наличие протеогликановой части [28, 33, 34] указывает на вероятное участие RAPP-A/proMBP в явлениях клеточной адгезии и связанных с адгезией регуляторных процессах. На это косвенно указывает высокоаффинное сродство к гепарину и то, что гепарин-сульфат протеогликан представляет собой химическое соединение, вовлеченное в процессы фазы адгезии при имплантации [3].

Вполне вероятно, что противоречивые данные могли быть обусловлены различными методами получения очищенных форм белка. В связи с последним представляется немаловажным соотнести результаты иммунологических и физиологических исследований с методом выделения и физико-химическими характеристиками белка. В связи с достаточно разноречивыми результатами экспериментов и мнениями различных исследователей небезынтересно проследить и проанализировать разнообразные методы получения очищенного белка, используемого для биохимических и физиологических исследований *in vitro*, а главное, попытаться увязать физиологические свойства белка с химическими воздействиями на него в ходе выделения.

Параллельно с совершенствованием методов получения очищенного белка обогащались знания о его строении и физико-химических свойствах. Вскоре после открытия RAPP-A/proMBP были проделаны многочисленные более или менее успешные попытки получения очищенной формы белка для разработки иммунохимических

методов его определения и количественного мониторинга в ходе беременности. Основной целью большинства биохимических и физико-химических исследований было получение белка в иммуногенной форме для иммунизации лабораторных животных-продуцентов и получение специфических антисывороток для диагностических целей.

В подавляющем большинстве случаев в качестве исходного материала для получения очищенного белка использовали плазму крови беременных женщин [22, 23, 27]. Детально разработанная в свое время универсальная схема фракционирования плазмы крови беременных женщин и белков плаценты не позволила выявить RAPP-A/proMBP, возможно, по причине применения в качестве осаждающего агента риванола, который денатурирует сложный белок. Было выяснено, что белок можно осадить в бессолевом водном растворе, так что его следует отнести к группе так называемых эуглобулинов [27], а в 2,05-молярном растворе сульфата аммония белок осаждается количественно. Первые образцы очищенных иммуногенных препаратов белка удалось получить с применением ионообменной хроматографии и гель-фильтрации [27]. Процедуры выделения отличались трудоемкостью, многостадийностью и низким выходом — до 4 %. Достаточно эффективными проявили себя многочисленные варианты аффинной, в том числе иммуноаффинной хроматографии [41]. Были получены достаточно высокоочищенные препараты RAPP-A/proMBP с помощью позитивной иммуноаффинной хроматографии на иммобилизованных поликлональных специфичных антителах [22]. Хорошие результаты были достигнуты путем аффинной хроматографии с применением лектинов [22, 27]. Представлялось весьма многообещающим использование иммобилизованного гепарина в качестве хроматографической матрицы [20]. Последний метод включал в себя ограниченное число промежуточных процедур и давал весьма высокий выход. Сильной стороной метода является то, что он позволяет успешно разделить RAPP-A/proMBP и весьма схожий по физико-химическим свойствам альфа-2-макроглобулин плазмы. Отрицательные стороны этого метода выделения были выявлены позднее. Так, было отмечено присутствие в элюате связавшегося с RAPP-A/proMBP использованного в качестве лиганда гепарина. Относительно недавно для получения очищенного RAPP-A/proMBP был предложен сравнительно новый метод с использованием металл-хелатной аффинной хроматографии. Было продемонстрировано эффективное разделение целевого белка и основных контаминирующих белков при использовании в качестве

лиганда иона Ni^{++} [33,34]. Была предложена компактная процедура получения очищенного белка, которая включала три «ключевых» этапа: 1) осаждение белков сыворотки 16 %-ным полиэтиленгликолем; 2) адсорбция белков супернатанта на ионообменнике; 3) металл-хелатная хроматография с использованием Ni^{++} . Окончательную очистку белка проводили с помощью гель-фильтрации и негативной иммуноаффинной хроматографии. Последний метод можно считать одним из наиболее эффективных на сегодняшний день.

Предпринятая попытка систематизировать иммуномодулирующие эффекты различных белков фетоплацентарного комплекса привела к представлению о двух типах регуляторных воздействий белков беременности на иммунную систему [6], среди которых различают эффекторное, оказывающее непосредственное ингибирующее воздействие на клетки иммунной системы, и индукторное, которые опосредуют свой эффект путем индукции супрессорных факторов иммунокомпетентными клетками. К первой группе относятся преимущественно плацентарные белки, ко второй — фетальные [6]. Если принять данную гипотезу, то при дальнейших исследованиях иммунологической роли RAPP-A/proMBP следует обратить особое внимание на изучение возможных механизмов влияния белкового комплекса беременности на эффекторное звено иммунных реакций материнского организма. Последнее интересно оценить в сравнении с недавно обнаруженным связыванием эндометриального белка PP14 с Т-клеточными рецепторами с участием PP14 в контактном взаимодействии Т-клеток с антиген-презентирующими клетками [35]. С другой стороны, теоретические предположения о возможном значении RAPP-A/proMBP в иммунных взаимодействиях начинают получать новые фактические подтверждения. Предварительные результаты исследований с использованием Eu^{+++} -меченных моноклональных антител к RAPP-A/proMBP позволили выявить специфическое связывание *in vitro* комплекса RAPP-A/proMBP с мононуклеарами периферической крови человека [5].

В заключение можно кратко подытожить существующие в современных информационных источниках данные следующим образом:

1. RAPP-A/proMBP представляет собой ассоциированный с беременностью гликопротеин, секретируемый в ходе гестационного процесса главным образом в периферическую кровь материнского организма.

2. RAPP-A/proMBP представляет собой один из важных продуктов секреции эндометрия, особенно в секреторной фазе менструального цикла, а также децидуальной ткани при беременности.

3. Представляется достаточно обоснованным признание как синцитиотрофобласта, так и эндометрия, в том числе децидуализованного основными местами биосинтеза и секреции RAPP-A/proMBP. По видимому, плаценту следует считать важным продуцентом белка на ранних сроках беременности, скорее всего в период высокой активности инвазивного трофобласта.

4. Секреция RAPP-A/proMBP происходит главным образом во внутреннюю среду материнского организма, прежде всего в лакунарное пространство плаценты и кровеносное русло.

5. Мономер RAPP-A *in vitro* демонстрирует свойства IGF-зависимой металлопротеазы, расщепляющей IGF-связывающий белок IGFBP-4.

6. На основании молекулярного строения следует сделать предположение, что proMBP может обладать физиологическими свойствами, характерными для связанных с процессами адгезии гликопротеинов.

7. Существующие сведения заставляют признать, что RAPP-A/proMBP играет весьма важную роль в регуляции процессов клеточного роста и межклеточных отношений трофобласта и децидуальной ткани в ходе процесса гестации, при этом регуляция, возможно, осуществляется вследствие энзиматической активности белкового комплекса.

8. Можно с большой степенью вероятности допустить важную самостоятельную роль RAPP-A/proMBP во взаимоотношениях с иммунной системой материнского организма на локальном и системном уровнях. Детальное исследование механизмов таких взаимоотношений на молекулярном и клеточном уровнях должно внести определенную ясность в понимание тонкой «настройки» и регуляции иммунного баланса в системе материнский организм—фетоплацентарный комплекс.

Литература

1. Всероссийский симпозиум: «Современные аспекты пренатального скрининга». С-Петербург, 07–08. 02. — 2002.
2. Дудич Е. И., Семенова Л. Н., Дудич И. В., Николаева М. А., Горбатова Е. А., Хромых Л. М., Гречко Г. К., Сухих Г. Т. Изучение процесса апоптоза раковых клеток, индуцированного альфа- фетопротеином// Бюлл. Эксп. Биол. Мед. — 2000. — Т. 130. — № 12. — С. 604–612.
3. Светлаков А. В., Яманова М. В., Егорова А. В., Михуткина С. В. Молекулярно-биологические аспекты имплантации у человека и животных// Проблемы репродукции. — 2002. — Т. 2. — С. 16–28.
4. Сухих Г. Т., Верясов В. Н., Ванько Л. В. Иммунология беременности//5-й конгресс «Современные проблемы аллергологии, иммунологии и иммунофармакологии». 12–14 ноября 2002 г., Москва.
5. Хохлов П. П., Соколов Д. И., Сельков С. А., Селютин А. В. Иммунофлюоресцентное выявление

- связывания *in vitro*, ассоциированного с беременностью комплекса PAPP-A/proMBP с иммобилизованными митохондриями человека// Плетая Всероссий. Научн. Конф. «Дни иммунол. ВСПб». — СПб., 20–23 мая 2002 г. — Мед. Иммунол. Т. 4. — № 2. — С. 286–287.
6. Ширшев С. В. Белки фетоплацентарного комплекса в регуляции иммунных реакций//Усп. Совр. Биол. — 1993. Т. 113. — Вып. 2. — С. 230–246.
 7. Bersinger N. A., Klover A. Observations on the source of pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A)//Br. J. Obstet. Gynecol. — 1984. — Vol. 91. — P. 1074–1076.
 8. Bersinger N. A., Marguerat P., Pescia G., Schneider H. Pregnancy-associated Plasma Protein A (PAPP-A): Measurement by Highly Sensitive and Specific Enzyme Immunoassay, Importance of First-trimester Serum Determinations and Stability Studies//Reprod. Fertil. Dev. — 1995. — Vol. 7. — P. 1419–1423.
 9. Bischof P. Purification and characterization of pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A)//Arch. Gynecol. — 1979. — Vol. 227. — P. 315.
 10. Bischof P. Pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A): an inhibitor of the complement system//Placenta. — 1981. — Vol. 2. — P. 29.
 11. Bischof P. Les proteines de la grossesse//Annales d'endocrinologie. — 1987. — P. 289–299.
 12. Bischof P., DuBerg S., Herrmann W. L., Sizonenko P. C. Amniotic fluid and circulating levels of pregnancy. Comparison with other foeto-placental products//Brit. J. Obstet. Gynecol. — 1982. — Vol. 89. — P. 358.
 13. Bischof P., DuBerg S., Schindler A. M. Is pregnancy associated plasma protein A (PAPP-A) an immunomodulator during pregnancy?//Placenta (Suppl.). — 1982. — Vol. 4. — P. 93.
 14. Bischof P., DuBerg S., Schindler A. M., Obradovich D., Weil A., Faigaux R., Herrmann W. L., Sizonenko P. C. Endometrial and plasma concentrations of pregnancy associated plasma protein A (PAPP-A)//Br. J. Obstet. Gynecol. — 1982. — Vol. 89. — P. 701.
 15. Bischof P., DuBerg S., Sizonenko M. T., Schindler A. M., Beguin F., Herrmann W. L., Sizonenko P. C. In vitro production of pregnancy-associated plasma protein-A by human deciduas and trophoblast//Am. J. Obstet. Gynecol. — 1984. — Vol. 148. — N. 1. — P. 13–18.
 16. Bischof P., Herrmann W. L., Sizonenko P. C. Human seminal plasma contains a proteins that shares physicochemical, immunochemical and immunosuppressive properties with pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A)//J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1983. — Vol. 56.
 17. Bischof P., Lauber K., de Werstemberger B., Girard J. P. Inhibition of lymphocyte transformation by pregnancy associated plasma protein A (PAPP-A)//J. Clin. Labor. Immunol. — 1982. — Vol. 7. — P. 21.
 18. Bischof P., Schindler A. M., Umer F., Mensi N., Herrmann W. L., Sizonenko P. C. Pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) concentration in uterine fluid immunohistochemical localization in the endometrium//J. Obstet. Gynecol. — 1984. — Vol. 91. — P. 863–869.
 19. Bischof P., Tseng L. In vitro release of pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) by human endometrial cells//Am. J. Reprod. Immunol. Microbiol. — 1986. — Vol. 10. — P. 139–142.
 20. Davey M., Teisner B., Sinosich M., Grudzinskas J. Interaction between heparin and human pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A): a simple purification procedure//Analyt. Biochem. — 1983. — Vol. 131. — P. 18–24.
 21. Folkens J., Grudzinskas J. G., Hindersson p., Teisner B., Westergaard J. G. Pregnancy associated plasma protein A: Circulating levels during normal pregnancy//Am. J. Obstet. Gynecol. — 1981. — Vol. 139. — P. 910.
 22. Gore C. H., Sutcliffe R. G. Pregnancy-associated plasma protein-A: purification under mild conditions, peptide mapping and tests for possible interaction with trypsin, plasmin and complement//Placenta. — 1984. — Vol. 5. — P. 293–314.
 23. Halbert S. P., Lin T.-M. Pregnancy Associated Plasma Proteins: PAPP-A and PAPP-B//In: Klover A., Chard T. (Ed.) Placental Proteins. Brln-Hdlb. — NY. — 1979.
 24. Hamann K. J., Barker R. L., Ten R. M., Gleich G. J. The molecular biology of eosinophil granule proteins//Int. Arch. Allergy Appl. Immunol. — 1991. — Vol. 94. — P. 202–209.
 25. Johnson M. R., Riddle A. F., Grudzinskas J. G., Sharma., Collins W. P., Nikolaidis K. H. Reduced circulating placental protein concentrations during development of the human placenta//Hum. Reprod. — 1993. — Vol. 8. — P. 1942–1947.
 26. Kansaki S., Hiliker S., Baylink D. G., Mohan S. Evidence? That human bone cells in culture produce insulin-like growth factor-binding protein-4 nad -5 proteins//Endocrinology. — 1994. — Vol. 134. — P. 383–392.
 27. Klover A., Smith R., Davidson I. The Measurement of Trophoblastic Proteins as a test of placental function//In: Klover A., Chard T. (Ed.) Placental Proteins. Brln-Hdlb. — NY. — 1979.
 28. Kristensen T., Oxvig C., Sand O., Hundahl-Moller N. P., Sottrup-Jensen L. Amino acid sequence of human pregnancy-associated plasma protein A derived from cloned cDNA//Biochemistry. — 1994. — Vol. 33. — P. 1592–1598.
 29. Lawrence J. B., Oxvig C., Overgaard M. T., Sottrup-J. L., Gleich G. J., Hays L. G., Yates J. R., Conover C. A. The insulin-like growth factor (IGF)-dependent IGF binding protein-4 protease secreted by human fibroblasts is pregnancy-associated plasma peroteine A//Proc. Nat. Acad. Sci. USA. — 1999. — Vol. 96. — Issue 6. — P. 3149–3153.
 30. Lin T. M., Halbert S. P., Kiefer D., Spellacy W. N. Three pregnancy associated human plasma proteins: purification, monospecific antisera and immunological identification//Int. Arch. Allergy. — 1974. — Vol. 47. — P. 35.
 31. Lin T. M., Halbert S. P., Spellacy W. N. Measurements of pregnancy-associated plasma proteins during human gestation//J. Clinic. Invest. — 1974. — Vol. 54. — P. 576.
 32. Macintosh M. C. M., Hles R., Teisner B., Sharma K., Chard T., Grudzinskas J. C., Ward R. H. T., Muller F. Maternal serum human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein A, markers for fetal Down syndrome at 8–14 weeks//Prenat. Diagn. — 1994. — Vol. 14. — P. 203–208.
 33. Oxvig C., Sand O., Kristensen L., Sottrup-Jensen L. Isolation and characterization of circulating complex between human pregnancy associated plasma protein A and proform of eosinophil major basic protein//J. Biol. Chem. — 1993. — Vol. 268. — P. 12243–12246.
 34. Oxvig C., Sand O., Kristensen L., Sottrup-Jensen L. Isolation and characterization of circulating complex between human pregnancy-associated plasma protein A and proform of eosinophile major basic protein//Biochim. Biophys. Acta. — 1994. — Vol. 1201. — P. 415–423.
 35. Rachmilevitz J., Borovsky Z., Mishan-Eisenberg G., Yaniv E., Riely G. J., Tykocinsky M. L. Focal localization of placental protein 14 toward sites of TCR engagement//J. Immunol. — 2002. — Vol. 168. — P. 2745–2750.
 36. Schindler A. M., Bordignon P., Bischof P. Immunohistochemical localization of pregnancy associated plasma protein A (PAPP-A) in decidua and trophoblast. Comparison with HCG and fibrin//Placenta. — 1983.
 37. Silahitaroglu A. N., Tumer Z., Kristensen T., Sottrup-Jensen L., Tommerup N. Assignment of the human gene for pregnancy-associated plasma protein A(PAPPA) to 9q33.1 by fluorescence in situ hybridization to mitotic and meiotic chromosomes//Cytogen. Cell Genet. — 1993. — Vol. 62. — P. 214–216.
 38. Sinosich M., Porter R., Sloss P., Bonifacio M., Saunders D. Pregnancy-associated plasma protein-A in human

- ovarian follicular fluid//J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1984. — Vol. 58. — P. 500–504.
39. Sinosich M. J., Smith D. H., Grudzinskas J. G., Saunders D. M., Westergaard J. J., Teisner B. The prediction of pregnancy failure by measurement of pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) following in vitro fertilization and embryo transfer//Fertil. Steril. — 1983. — Vol. 40. — P. 539–541.
 40. Sorensen S., Momsen G., Ruge S., Pedersen J. F. Differential increase in the maternal serum concentrations of the placental proteins human chorionic gonadotropin, pregnancy-specific β_2 -glycoprotein and pregnancy-associated plasma protein-A during the first half of normal pregnancy, elucidated by means of a mathematical model//Hum. Reprod. — 1995. — Vol. 10. — N.2. — P. 453–453.
 41. Sutcliffe R. G., Kukulska-Linglands B. M., Coggins J. R., Hunter J. B., Gore G. H. Studies on human pregnancy associated plasma protein A (PAPP-A). Purification by affinity chromatography and structural comparison with 6–2-macroglobulin//Biochem. J. — 1980. — Vol. 191. — P. 799.
 42. Westergaard J. G., Chemnitz J., Teisner B., Poulsen H. K., Ipsen L., Bech B., Grudzinskas J. G. Pregnancy associated plasma protein-A: a possible marker in the classification and prenatal diagnostics of Cornelia de Lange syndrome//Prenatal Diagn. — 1983. — Vol. 3. — P. 225–232.

PREGNANCY-ASSOCIATED PROTEIN COMPLEX «PAPP-A/PROMBR». ВЫЯВЛЕНИЕ, QUANTITATIVE KINETIS IN THE COURSE OF PHYSIOLOGICAL AND PATHOLOGICAL PREGNANCIES, MOLECULAR STRUCTURE, ROLE IN PHYSIOLOGY

Khokhlov P. P., Selkov S. A.

■ **The summary:** Presented review is a accumulation of published data concerning discovery and investigations of pregnancy-associated protein complex PAPP-A/proMBR. Pregnancy-associated protein complex PAPP-A/proMBR belongs to pregnancy-associated protein sensu stricto but not to pregnancy specific. It is produced mainly into maternal blood circulation in the course of gestation. Certain experimental investigations suggested circulated complex PAPP-A/pro MBR to have a double origin: trophoblastic and endometrial one. Nowadays molecular structure of monomers and subunits and amino-acid sequence is almost fully investigated. In spite of plentiful information concerning structure and chemical properties the mechanisms of interaction with maternal immune system is not clear. Digest of available data suggested PAPP-A/proMBR to play a role in immunomodulation during pregnancy.

■ **Key words:** pregnancy, pregnancy proteins, biochemical markers, placenta, trophoblast, endometrium, PAPP-A, PAPP-A/proMBR

А. Г. Савицкий

ПАТОЛОГИЧЕСКИЙ ПРЕЛИМИНАРНЫЙ ПЕРИОД

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

■ Патологический прелиминарный период (ППП) представляется реальной акушерской проблемой, патогенез которой до конца остается неясной. В изучении особенностей его возникновения и течения лежит возможность предвидения серьезной патологии в родах (аномалии родовой деятельности, гипоксия плода и др.). Различают гипотонический вариант ППП, при котором активируется фазный компонент маточного сокращения, и гипертонический вариант, при котором характерно повышение тонуса миометрия. При любом варианте подобная патология требует лечения, для чего производится регуляция сократительной деятельности матки токолитическими препаратами (β -адреномиметики, блокаторы кальциевых каналов), принимаются меры для ускоренного созревания шейки матки (простагландины группы E), нормализуется психосоматическое состояние беременных (медикаментозный сон, физиотерапия). Необходимо проводить динамическую оценку маточно-плацентарного кровообращения и состояния плода методами КТГ, УЗИ и доплерометрии. В случае затяжного течения ППП (более 5 суток) и неуклонном ухудшении состояния беременной рекомендуется родоразрешение операцией кесарева сечения. Требуется дальнейшее изучение проблем возникновения и течения ППП с привлечением современных диагностических методик, что позволит профилировать осложнения в родах.

■ Ключевые слова: аномалия родовой деятельности, прелиминарный период, гипоксия плода, маточно-плацентарное кровообращение

Общезвестно, что в последние две недели физиологически протекающей беременности в состоянии детородного органа происходят существенные морфофункциональные преобразования, необходимые для нормального перехода беременности в роды и последующего нормального течения родов [1, 3, 4, 8, 11, 16, 19, 21, 23, 25, 26]. В акушерской литературе этот период получил название прелиминарного (подготовительного) [1, 3, 10, 12, 21, 23]. Установлено, что наиболее важные изменения наступают в функциональном состоянии миометрия, гемодинамике матки и в морфофункциональном состоянии шейки [7, 11, 17, 21, 23, 25]. Обнаружено, что по мере приближения к календарному сроку родов, начиная с 37–38 недели беременности, вследствие активации механорецепторных свойств миоцитов миометрия и постепенного снятия β -адренергической блокады гладкомышечных клеток повышаются базальный тонус миометрия, его возбудимость и чувствительность к контрактильным влияниям, вследствие чего схватки беременных, необходимые для регуляции венозного оттока от матки, постепенно переходят в сокращения маточной мускулатуры, которые индуцируются активирующимся пейсмекерным механизмом миоцитов [21]. Повышение базального тонуса миометрия еще больше затрудняет венозный дренаж матки, особенно из вен маточно-плацентарного контура, на интенсивность которого оказывает влияние и изменившаяся форма матки после ее опускания, что увеличивает давление ее задней стенки на нижнюю полую вену [20, 21]. По мере нарастания изменений морфофункционального состояния миометрия и гемодинамики матки нарастают весьма специфические преобразования в коллагеновой основе и сосудистой системе шейки матки, свидетельствующие о ее «созревании» [1, 3, 4, 8, 9, 19, 20, 21, 23, 25, 26]. Оказалось, чем ближе календарный срок родов, чем чаще возникают ощущаемые беременной сокращения матки, тем выраженнее изменения в морфофункциональном состоянии ее шейки, особенно резко выраженные в ее сосудистой системе [6, 7, 21]. Сосудистая система шейки резко увеличивает количество особых синусоидального типа венозных сплетений и активации до этого не функционирующих артериовенозных шунтов [7, 21]. Как правило, предлежащая часть плода к этому времени фиксируется ко входу в малый таз [6, 7, 21].

Акушеры давно заметили, что если в последние 10–14 дней беременности не появляются признаки, характерные для нормального течения прелиминарного периода или эти признаки носят иной, патологический характер, роды часто не наступают в срок или первично приобретают патологический характер [1, 4, 5, 8, 16, 17, 19, 20, 21, 23, 25, 26]. Иными словами, патологическое течение прелиминарного периода предопределяет патологическое течение предстоящих родов. Более того, сегодня уже хорошо известно, что патологическое течение прелиминарного периода создает угрозу здоровью матери и особенно плода [1, 4, 5, 19, 21, 23, 26]. Так сформулировалось представление о патологическом прелиминарном периоде (ППП).

В отечественном акушерстве ППП рассматривается как патология, обусловленная аномалиями сократительной деятельности матки [1, 3, 4, 5, 19, 21, 23, 26]. Как нозологический вариант этой патологии он включен практически во все современные отечественные классификации сократительной деятельности матки [4, 5, 21, 23, 26]. В зарубежной акушерской литературе понятие ППП как самостоятельного вида патологии сократительной деятельности матки не существует. Преждевременная активация сократительной деятельности матки при доношенной беременности рассматривается лишь как вариант «ложных» родов (*false labor*), либо как патология латентной фазы начавшихся родов [28, 30, 32]. Во всяком случае, в МКБ X пересмотра ППП как специфическая патология конца доношенной беременности не фигурирует вообще. Рубрики 047.1 (ложные схватки начиная с 37 полных недель беременности) и 047.9 (ложные схватки неуточненные) не имеют четкой патофизиологической характеристики и не могут быть адекватно сопоставлены с нашими представлениями о патофизиологии и клиническом значении ППП.

Согласно современным учебникам и руководствам по акушерству [1, 3, 4, 5, 21, 23, 26], ППП характеризуется следующим образом:

1. Подготовительные предродовые сокращения матки болезненные, возникают не только ночью, но и днем, носят нерегулярный характер и долгое время не переходят в родовую деятельность. Длительность ППП может составлять от 24 до 240 часов, лишая женщину сна и покоя.

2. Структурных изменений шейки матки не происходит.

3. Возбудимость и тонус матки чрезмерно повышены.

4. Предлежащая часть плода не прижимается к входу в малый таз.

5. Из-за гипертонуса матки пальпация предлежащей части и мелких частей затруднена.

6. Сокращения матки долгое время носят монотонный характер: их частота не увеличивается, сила не возрастает.

7. Нарушается психоэмоциональное состояние беременной [23].

Следовательно, наиболее важными признаками ППП являются преждевременная активация сократительной деятельности матки, первично носящая патологический характер, что приводит к нарушению маточно-плацентарного кровообращения, истощению компенсаторных возможностей плода с последующим развитием гипоксических состояний разной степени тяжести, изменениям в психосоматическом статусе беременной, что оказывает существенное влияние на поведение

беременной. Очень важно, что патологические сокращения маточной мускулатуры развиваются на фоне «незрелой» или недостаточно «зрелой» шейки матки и не приводят к ее структурным изменениям [1, 4, 5, 21, 23, 26]. Иными словами, сократительная деятельность матки при ППП первично неэффективна.

Не все клиницисты одинаково рассматривают как общий патогенез ППП, так и отдельные его компоненты, что неизбежно сопровождается отличающимися клинико-патофизиологическими характеристиками ППП. В последнее время выделилось два клинико-патогенетических варианта ППП, в основе которых лежит либо первичная гипотоническая дисфункция матки, либо, наоборот, первичная гипертоническая дисфункция матки [4, 5, 21, 23, 26].

Первичная гипотоническая дисфункция матки может сопровождаться развитием следующего клинико-патогенетического варианта ППП: часто схватки чередуются через 5–7 минут и длятся 25–35 секунд. Схватки безболезненные у первородящих, но иногда сопровождаются болевыми ощущениями у повторнородящих. Нередко на фоне возникновения схваток усиливается двигательная активность плода. Эти схватки могут продолжаться многие часы и служат основной причиной обращения беременной к врачу. У приблизительно 1/3–1/4 части беременных они могут спонтанно прекращаться и через несколько часов отсутствия возобновляются вновь. При осмотре врач констатирует отсутствие готовности шейки матки к родам и наличие подвижной над входом в таз предлежащей части. При наружной гистерографии у подобных пациенток действительно регистрируются довольно регулярные (1,5–2 сокращения за 10 минут) схватки, которые могут продолжаться многие часы без какого-либо воздействия на шейку матки, т. е. «созревания» шейки не происходит и предлежащая часть плода остается подвижной над входом в малый таз. Обычно состояние плода по данным кардиотокографии не меняется. Отмечается лишь некоторое усиление его двигательной активности. Патогенез прелиминарной гипотонической дисфункции матки остается до сих пор неясным. Существует мнение, что на фоне активации фазного компонента сокращения низкий тонический компонент маточной активности не оказывает необходимого влияния на гемодинамику матки и не позволяет схваткам производить работу по созреванию и сглаживанию шейки матки [21]. Очень часто этот вариант ППП осложняется преждевременным излитием околоплодных вод.

Поскольку на заключительном этапе ППП при его гипотоническом варианте, т. е. на этапе вхождения в роды очень сложно дифференцировать ППП и первичную слабость родовой деятельности, как

вариант первичного развития гипотонической дисфункции матки; с клинической точки зрения рассматривают подобную патологию как ППП [21].

Также известен другой вариант развития событий [1, 21, 23] — незадолго до календарного срока родов, чаще всего за 12–24 часа, у беременной появляются и постепенно увеличивают частоту маточные сокращения, которые сразу же приобретают болезненный характер. Боли во время маточного сокращения могут быть довольно интенсивными. Они могут локализоваться не только внизу живота, но и в области крестца и поясницы. Временами к этим болям присоединяются боли опоясывающего характера. Очень часто болевые ощущения — характерные тупые, распирающие боли внизу живота сохраняются и в паузе между сокращениями матки. Характерно, что с появлением этих болей беременные, как правило, перестают ощущать шевеление плода. Схватки могут быть сравнительно редкими, через 7–10 минут, короткими или даже средней продолжительности 25–35 с. Схватки в своей большей части низко- или среднеамплитудные, но развиваются они на фоне первично высокого базального тонуса миометрия. Иногда базальный тонус миометрия превышает 16–18 мм рт. ст. (2,1–2,4 кПа). Нередко подобные маточные сокращения могут продолжаться часами и даже сутками. Беременные лишаются сна и покоя. Как правило, независимо от имевшегося у беременной исходного нервно-психического статуса появляется и быстро нарастает по интенсивности синдром тревоги. Быстро нарастают симптомы астенизации: беременные беспрестанно плачут, выражают страх перед предстоящими родами, теряют веру в их благоприятный исход, появляются признаки неуравновешенности, раздражительности. При осмотре обычно врач фиксирует наличие «гипертонуса» матки, пальпация мелких частей обычно затруднена или невозможна, сердцебиение плода, как правило, приглушено. Хотя базальный тонус матки высокий, предлежащая часть плода чаще остается подвижной над входом в таз. Шейка матки «незрелая» или «недостаточно зрелая». Несмотря на много часовую сократительную деятельность матки «созревание» шейки матки обычно не происходит: она остается длинной, эксцентрично расположенной, шеечный канал остается узким, часто наружный зев пропускает только кончик пальца. Иными словами, для прелиминарной гипертонической дисфункции матки характерно наличие «незрелой» шейки матки, которая не меняет своего функционального состояния, несмотря на длительно продолжающуюся сократительную деятельность матки. При продолжающейся патологической сократительной деятельности матки этого типа уже через 8–12 часов появляются признаки ухудшения функционального состояния плода — на кардиотохограмме

можно зафиксировать снижение осцилляций сердечного ритма — регистрируется «монотонный» ритм. В тяжелых случаях отмечаются децелерации сердечного ритма на схватку. При аускультации почти всегда можно отметить глухость тонов сердца плода. По данным разных авторов, этот вариант развития событий встречается довольно часто: от 10 до 18 % родов [1, 3, 4, 19, 21, 23, 26]. Здесь особенностью патогенеза является активация тонического компонента маточного сокращения, что определяет высокий базальный тонус миометрия. Есть основания полагать, что это может быть связано с поступлением в локальный кровоток больших концентраций плодового окситоцина, который накапливается в переполненных венозных резервуарах матки, что увеличивает время действия гормона и усиливает его действие на миоциты [18, 22].

В литературе есть предположения о том, что ППП — это своеобразное обобщенное выражение несоответствия степени готовности к родам организмов матери и плода [1, 4, 23]. Также его развитие связывают с особенностями психосоматического статуса беременных, с гиперактивностью адренергической и холинергической системы, и даже с воздействием различных погодных факторов на метеочувствительных пациенток [16, 17, 19].

Сейчас есть серьезные основания предполагать, что основная роль в развитии патологической маточной активности принадлежит плодово-плацентарному комплексу и во многом зависит от особенностей функционирования этого комплекса и его составляющих [13, 24]. Однако ответить на вопрос — почему преждевременно активируется миометрий и какие гуморальные и биохимические агенты играют здесь ведущую роль, в настоящий момент затруднительно.

Многочисленными исследованиями обнаружены изменения гормонального, вегетативного, биохимического статуса у беременных с ППП [1, 3, 4, 5, 8, 9, 11, 14, 16, 17, 19, 21, 23, 25, 26, 31]. Среди них отмечено повышение в крови уровня адреналина и норадреналина, снижение ацетилхолинэстеразной активности эритроцитов, увеличение содержания прекалькреина, снижение АТФ-азной активности миозина, антиоксидантной защиты, преобладание гликолитического пути метаболизма глюкозы, повышение уровня серотонина и гистамина, гипокальциемия. Все это может способствовать повышению возбудимости и тонуса матки, однако клинически значимую информацию для анализа течения ППП эти данные пока не несут. В оценке готовности организма беременной к родам широко обсуждается возможность определения в цервикальных и вагинальных мазках уровня эмбрионального фибронектина [27, 28, 29, 30]. Западные исследователи чаще пытаются использовать

этот тест при оценке женщин с угрожающими преждевременными родами, однако как диагностическая методика при ППП данное исследование может оказаться перспективным.

Возможно, что преждевременная активация сократительной деятельности матки как-то связана с изменением локального гомеостаза матки, в частности гормонального — появлением относительной эстрадиолемии явно не плодово-плацентарного происхождения [29]. Повышение концентрации эстрадиола в локальном кровотоке матки может снять или способствовать снятию бета-адренергической блокады миометрия.

Среди стимулирующих факторов обсуждается роль кислородсвязывающего гемопротеида — миоглобина в околоплодной жидкости, который появляется в крови только при гипоксических и травматических повреждениях миоцитов [18]. Приведенные данные свидетельствуют, что миоглобин стимулирует синтез простагландинов в плодных оболочках. Миоглобин может служить поставщиком молекулярного кислорода, необходимого для функционирования простагландинциклооксигеназы, возможно непосредственное изменение конформации фермента фосфолипазы A2 под действием миоглобина. По-видимому, централизация кровообращения плода, сопровождающаяся редукцией кровотока в его скелетной мускулатуре, приводит к усиленному выходу миоглобина в кровь плода с последующим выделением с мочой в околоплодные воды. В этом аспекте интересны факты о связи ППП с плацентарной недостаточностью [13, 24], которую авторы этого предположения рассматривают как основную причину развития ППП. При этом все клинико-патогенетические проявления ППП являются внешними проявлениями нарушения маточно-плацентарного кровотока. Однако акушеры помнят о том, что на регуляцию именно маточно-плацентарного кровотока оказывает решающее влияние тонус миометрия. Имеются данные о роли гормонов фетоплацентарного комплекса в биосинтезе биологически активных веществ утеротонического действия (серотонина, ацетилхолина, простагландинов) [8]. Вероятно, важна роль фетального окситоцина в развитии патологического симптомокомплекса [22]. Если при этом в локальном кровотоке матки увеличивается содержание плодового окситоцина, как известно в меньшей мере влияющего на тонический компонент фазного сокращения матки, но оказывающего явное воздействие на пейсмекерный механизм миоцитов, то этими факторами можно попытаться объяснить преждевременную активацию спонтанной сократительной активности миоцитов.

Второй компонент симптомокомплекса ППП — незрелость шейки матки, которая не преодолевает-

ся маточными сокращениями. В созревании последней принимают участие многие факторы, включая простагландины, релаксин, которые способствуют деградации коллагена и накоплению жидкости [1, 4, 21, 23]. Однако в последнее время обнаружен факт развития в зрелой шейке матки особого сосудистого образования, превращающего ее практически в кавернозное тело [6, 7, 21]. Пальпаторно установить этот факт не представляется возможным. Роль его в созревании и раскрытии шейки, видимо, существенна и обоснована в современных гемодинамических доктринах маточного сокращения [6, 7, 20, 21]. Возможно предположить, что оценка одной консистенции шейки видимо недостаточна, что, вероятно, и лежит в основе разных вариантов развития событий, в том числе и при ППП, при внешне сходном характере зрелости последней.

Явные психосоматические нарушения и нейровегетативный дисбаланс, наблюдающиеся при ППП [4, 16, 17, 19, 21, 23, 26], выявлены многими исследователями, но первичность или вторичность этих изменений, а также их диагностическая ценность окончательно не определены и требуют дальнейших исследований. Тем более что представления о ППП, как о нейровегетативном синдроме, который развивается вследствие нарушения функции высших вегетативных центров ЦНС, не бесспорно [19]. Однако очевидно, что психосоматические нарушения могут приводить к изменению общей и региональной гемодинамики, влияя на сосудистый тонус, изменять маточную гемодинамику. В связи с этим включение в схему обследования пациенток с ППП психологического и психосоматического тестирования обосновано и необходимо. Определение уровня тревоги возможно с помощью простых и практических методов тестирования по методам САН-ТУВ, Спилберга-Ханина, Немчина и др.

Вопросы разработки методов лечения при ППП в основном шли по эмпирическому пути развития, опережая научные исследования в этой области. За прошедшие десятилетия удалось найти практические схемы коррекции ППП, которые в ряде случаев помогают найти выход из складывающейся патологической ситуации. Однако в каждом руководстве [1, 3, 4, 5, 12, 16, 17, 21, 23, 26] имеется рекомендация к родоразрешению операцией кесарева сечения при неуспехе всех мероприятий. Это, с одной стороны, указывает на сложность коррекции возникающих явлений, с другой, — говорит об определенной ограниченности наших знаний о патогенезе ППП. Основные вопросы, которые приходится решать акушеру при лечении подобных беременных, можно сформулировать следующим образом:

1. Снятие патологической маточной активности.
2. Применение мер, направленных на скорейшее созревание шейки матки.
3. Нормализация вегетососудистого баланса и психокоррекция.

Для решения первой задачи сейчас наиболее широко применяется токолитическая терапия на основе применения β -адреностимуляторов (гинипрал, партусистен, бриканил и др.), действие которых хорошо сочетается с употреблением антагонистов кальциевых каналов (верапамил, изоптин, кардизем и др.). Они не только потенцируют действие друг друга, но и снимают отрицательное хронотропное действие β -миметиков [1, 3, 4, 21, 23]. Имеются сообщения об использовании антагонистов окситоциновых рецепторов, их эффект более достаточен, но лишь незначительно отличается от действия β -миметиков. У беременных с противопоказаниями для применения β -миметиков (заболевания сердца, гиперфункция щитовидной железы, сахарный диабет и др.) возможно применение сульфата магния, м-холинолитиков, антагонистов кальция, нестероидных противовоспалительных препаратов, вазоактивных и метаболически активных субстанций (инстенон) [1, 4, 16, 21]. В комплексную терапию некоторые авторы рекомендуют добавлять электроаналгезию, электрорелаксацию матки. Хорошо добавлять к лечению спазмолитики, витамины, анальгетики. Таким образом, достигается снятие патологической маточной активности, нормализация базального тонуса матки, улучшение маточной гемодинамики. Часто прелиминарные схватки после токолиза приобретают физиологический характер и женщина вступает в роды. Однако многочисленные исследования подтверждают, что при длительном вхождении в роды, особенно на фоне ППП, значительно увеличивается процент аномалий родовой деятельности, из которых характерными являются слабость и дискоординация родовой деятельности [1, 4, 9, 12, 21, 23, 31]. Необходимо предотвратить подобные осложнения и раньше применять меры для их коррекции.

Правда с помощью токолиза не всегда можно достичь желаемого результата и параллельными шагами целесообразно пытаться достичь ускоренного созревания шейки матки. Не все методы (эстрогены, спазмолитики) оптимальны для применения при ППП. Главная цель — достичь скорейшего созревания шейки матки и не оказать значительного возбуждающего действия на миометрий. Из наиболее популярных методов рассматривается местное применение простагландинов E_2 , как наиболее оптимального средства, позволяющего выполнить указанные выше условия. Основное их действие реализуется в виде дегра-

дации коллагена в шейке матки и незначительном побуждающем действии на миометрий. Применение простагландинов наиболее эффективно в виде гелей — препидил-гель, цервипрост, которые вводятся в задний свод влагалища [1, 3, 4, 5, 17, 19, 21, 23, 26]. Такие процедуры, как амниотомия, применение окситоцина, простагландинов $F_{2\alpha}$ не рекомендуются, вследствие выраженного возбуждающего действия на миометрий, что на фоне незрелых родовых путей может привести к развитию тяжелой акушерской патологии (гипертонической дисфункции матки, преждевременной отслойке плаценты, гипоксии плода и т. д.).

Среди способов лечения ППП многими исследователями отмечено положительное действие медикаментозного сна с применением ГОМК, наркотических анальгетиков, транквилизаторов [1, 3, 4, 15, 21, 23, 26]. При применении комплексной терапии на выходе из сна от 50 до 80 % беременных оказываются в первой фазе родов. Механизм действия наркоза до конца не ясен, однако под его воздействием восстанавливаются силы беременной, нормализуется ее психосоматический статус, снимается патологически высокий базальный тонус миометрия и нередко происходит ускоренное созревание шейки матки.

Сроки лечения ППП предлагаются разные, однако большинство специалистов склоняются к тому, что проводить лечебные процедуры целесообразно не более 3–5 дней, а начинать через 6–8 часов, особенно при гипертонических формах [1, 4, 5, 12, 16, 17, 21, 23, 26]. Разумные временные рамки терапии определяются скоростью созревания шейки матки на фоне стабильного удовлетворительного состояния плода. Целесообразно ежедневно проводить доплерометрическое исследование маточно-плацентарного кровотока. Необходимо профилактика гипоксии плода с использованием растворов глюкозы, витаминов, антигипоксантов и антиоксидантов.

Самоизлечение при ППП, особенно при гипертонических формах, происходит редко, и при неудаче проводимых мероприятий иногда приходится прибегать к оперативному родоразрешению, что само по себе говорит о том, что механизмы развития и течения изучаемой патологии остаются во многом неясными, а действие лечебных процедур часто непрогнозируемым. Таким образом, существует настоятельная необходимость дальнейшего изучения проблем ППП с учетом новых данных о физиологии маточного сокращения с применением комплексных методов оценки маточно-плацентарного кровотока, с расширением представлений о том, что такое «созревание» шейки матки и объективизацией параметров этого процесса.

Литература

1. Абрамченко В. В. Активное ведение родов: Руководство для врачей//СПб.: Специальная литература, 1996. — 668 с.
2. Абрамченко В. В., Омелянюк Е. В., Бетоева Е. В. Профилактика аномалий родовой деятельности//Орджоникидзе; изд. УР., 1984 — С. 54.
3. Айламазян Э. К. Акушерство//СПб.: Специальная литература, 2002. — 496 с.
4. Айламазян Э. К. Неотложная помощь при экстремальных состояниях в акушерской практике//Санкт-Петербург: Издательство Н-Л. — Руководство. — 2002. — 430 с.
5. Акушерство: Учебник для медвузов//Айламазян Э. К., Павлова Л. П., Палинко Г. К. и др.//2-е изд., испр. — СПб.: Специальная литература. — 1999. — 494 с.
6. Воскресенский С. Л. Функциональная ультразвуковая анатомия матки//Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и педиатрии. — 1994. — № 1. — С. 46–52.
7. Воскресенский С. Л. Биомеханизм родов: дискретно-волновая теория//Минск: ВК000 «ПолиБиГ». — 1996. — 185 с.
8. Газизян М. Г. О некоторых патогенетических механизмах развития сократительной деятельности матки//Акушерство и гинекология. — 1986. — № 1. — С. 31–34.
9. Газизян М. Г. Дискоординированная родовая деятельность: возможности прогнозирования и профилактики//Автореф. дисс. докт. мед. наук. М.: 1989. — 41 с.
10. Горюченко В. И., Иванов А. И. Применение партусистема для профилактики слабости родовых сил у женщин с длительным прелиминарным периодом//Акушерство и гинекология. — 1981. — № 11. — С. 53–55.
11. Гусарова Т. А. Особенности сократительной деятельности матки в подготовительном периоде к родам//Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Л.: 1969. — 20 с.
12. Гусарова Т. А. Атипичный подготовительный период и некоторые особенности течения родов после него//Готовность организма к родам. Сб. трудов/Ред. Ю. И. Новиков. — Л., 1978. — С. 95–100.
13. Иванова Н. И. Состояние плода и плаценты при клинически выраженном подготовительном периоде к родам//Автореф. дисс. канд. мед. наук. Иваново, 1981. — 24 с.
14. Капленко О. В. Клинико-фармакологические обоснования сочетанного применения β-адреномиметиков и блокаторов кальциевых каналов для подготовки к родам//Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. СПб. — 2001. — 19 с.
15. Ланцев Е. А., Абрамченко В. В., Омелянюк Е. В. Лечебный наркоз при атипичном подготовительном периоде как способ нормализации сократительной активности матки в родах//Готовность организма к родам. Сб. трудов/Ред. Ю. И. Новиков. — Л., 1978. — С. 100–102.
16. Менгал Е. В. Лечение патологического прелиминарного периода вазоактивными и метаболически активными субстанциями//Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — 2001. — 24 с.
17. Омелянюк Е. В. Клинико-физиологическая характеристика сократительной активности матки в прелиминарном периоде и современная тактика ведения беременности при нем//Автореф. дисс. канд. мед. наук. Л., 1974. — 34 с.
18. Орлов В. И., Погорелова Т. Н., Мелконова К. Ю. Новые данные о роли плода в инициации родов//Акушерство и гинекология. — 1991. — № 12. — С. 26–27.
19. Раскуратов Ю. В. Аномалии родовой деятельности (Особенности патогенеза, клиники и терапии в зависимости от характера прелиминарного периода)//Автореф. дисс. ... докт. мед. наук, СПб., 1995. — 32 с.
20. Савицкий Г. А. Биомеханика раскрытия шейки матки в родах//Кишинев: ШТИИНСА. — 1988. — 112 с. Изд. 2-е. СПб.: ЭЛБИ. — 1999. — 112 с.
21. Савицкий Г. А., Савицкий А. Г. Биомеханика физиологической и патологической родовой схватки//СПб.: ЭЛБИ. — 2003. — 287 с.
22. Серов В. Н., Салов И. А., Бурлев В. А., Маринихин Д. Н. Роль фетального окситоцина в индукции сократительной деятельности матки//Российский вестник акушера-гинеколога. — 2001. — Т. 1. — № 1. — С. 15–18.
23. Сидорова И. С. Физиология и патология родовой деятельности. М.: Медпресс. — 2000. — 311 с.
24. Фадеева Н. И., Ремнева О. В., Таранина Т. С., Селиванов Е. В. Характеристика фетоплацентарного комплекса у женщин с патологическим прелиминарным периодом//Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. — 1996. — № 3. — С. 27–30.
25. Чернуха Е. Л., Малгаждарова Б. С. Прелиминарный период//Акушерство и гинекология. — 1990. — № 9. — С. 12–14.
26. Чернуха Е. Л. Родовой блок//Москва, 1999. — 534 с.
27. Di Siefano L, Carta G, Di Paolantonio L, Palermo P, Moscarini M. Preterm delivery: predictive value of cervico-vaginal fetal fibronectin. Clin Exp Obstet Gynecol. 1999; 26 (3–4):187–9.
28. Eganhouse D. J. A comparative study of variables differentiating false labor from early labor//J Perinatol 1991 Sep;11 (3): 249–257.
29. Keresztes P, Ayers J, Menon K, Romani T. Comparison of peripheral, uterine and cord estrogen and progesterone levels in laboring and non-laboring women at term//The J. of reproductive medicine. — 1988. — Vol. 33. — N 8. — P. 691–694.
30. Langer B, Boudier E, Schlaeder G. Cervico-vaginal fetal fibronectin: predictive value during false labor//Acta Obstet Gynecol Scand 1997 Mar; 76 (3): 218–221.
31. Mansouri A, Tadjerouni A, El Rabiey G, Baube S, Garnier G, Tribalat S. Is fetal fibronectin a valid test predictive of premature labor//Contracept Fertil Sex 1997 May; 25 (5): 380–384.
32. Schauburger C. W. False labor//Obstet Gynecol 1986 Dec; 68 (6): 770–772.

PATHOLOGICAL PRELIMINARY PERIOD

Savitsky A. G.

■ **The summary:** Pathological preliminary period (PPP) is represented real obstetric problem, patogenesis with which up to the end stay not clear. In study of features of its occurrence and current the opportunity of a prediction serious pathology in labour (anomaly of patrimonial activity, hypoxia of a fetus etc.). Distinguish hypotonic variant PPP, at which activate fasie a component of uterus contraction, and the hypertonic variant, at which characteristic increase tonus of myometrium. At any variant similar pathology requires treatment, for what is made regularize contractionf activity of the uterus by tocolitical preparations, are arranged for the accelerated maturing cervix (prostaglandins of group E), is normalized a psyxo-somatic condition of the pregnant women (medicine dream, fysiotherapy). It is necessary to carry out a dynamic estimation uteroplacental hemodynamics and condition of a fetus. In case of long current PPP (more than 5 day) and unsuccessful of medical measures is recommended labor by operation section of cesarea. The further study of problems of occurrence and current PPP with attraction of modern diagnostic techniques is required, that will allow prediction of complication in labour.

■ **Key words:** pathological preliminary period, anomaly patrimonial activity, hypoxia of a fetus, uteroplacental haemodynamics

Г. В. Гриненко¹,
А. М. Савичева²

¹ Санкт-Петербургский
государственный медицинский
университет им. акад. И. П. Павлова,
кафедра акушерства и гинекологии;
² Научно-исследовательский институт
акушерства и гинекологии
им. Д. О. Отта РАМН, Санкт-Петербург

ИНФЕКЦИИ ПЕРЕДАЮЩИЕСЯ ПОЛОВЫМ ПУТЕМ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА: ФАКТОРЫ РИСКА, КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

■ В статье представлен обзор современной литературы, посвященный данным эпидемиологии и факторам риска инфекций, передающихся половым путем у женщин репродуктивного возраста.

■ Ключевые слова: инфекции, передающиеся половым путем, факторы риска, профилактика

Проблема инфекционных заболеваний женских половых органов остается одной из самых актуальных как в России, так и за рубежом. По данным ВОЗ, инфекции, передающиеся половым путем (ИППП), являются наиболее распространенными причинами заболеваемости в мире [22]. Высокая заболеваемость, поражение большей части населения репродуктивного возраста, последствия ИППП, влияющие на здоровье людей и их потомство, определяют повышенный интерес к этой проблеме. Изучение закономерностей распространения урогенитальных инфекций имеет важное медицинское и социальное значение.

Поведение и ИППП

Прослеживается определенная взаимосвязь между поведенческими факторами и распространением ИППП. Поведение — это совокупность действий, осуществляемых человеком в процессе его взаимодействия с окружающей средой. Поведение человека тесно связано с культурно-историческими, демографическими, социально-экономическими факторами. Радикальные общественно-экономические изменения, произошедшие в мире в конце XX века, привели к изменению прежних моделей сексуального поведения, в результате чего резко возросла распространенность ИППП.

В связи с произошедшими изменениями половой морали, добрые отношения среди молодежи стали не исключением, а правилом. Согласно исследованию репродуктивного здоровья женщин, только от 7 до 17 % молодых женщин в возрасте 15–24 лет в городах Пермь и Иваново, соответственно, имели первый опыт сексуальных отношений после замужества [2]. Исследования, проведенные M. Zelnik и J. Kantner's (1980), показали, что на протяжении 1970-х годов среди молодых женщин в возрасте от 15 до 19 лет имеет место устойчивое увеличение распространенности добрачных связей. В США с 1985 по 1988 год наблюдался рост процента женщин подростков, обладающих сексуальным опытом с 44,1 % до 51,5 %, соответственно. В 1988 г. 59 % афро-американок и 51 % белых женщин в возрасте 15–19 лет имели добрачные отношения.

J. D. Forrest (1993) связывает возросшее число добрачных отношений с увеличением промежутка времени у мужчин от возраста полового созревания до вступления в брак с 7 до 13 лет, а у женщин с 8 до 14 лет, как это наблюдается в США на протяжении последнего столетия [21]. Статистические исследования, проведенные в США до 1995 года, показали, что с ростом добрачных отношений снижается возраст первого полового контакта [20]. По данным различных исследователей в России около 70 % мужчин и 50 % женщин начинают половую жизнь до 18 лет. В Саратове и Саратовской области 32 % сексуально опытных девушек в возрасте 15–24 лет имели половые отношения к 16 годам. В результате опроса московских

школьников выяснено, что треть подростков в возрасте 14–17 лет имела сексуальный опыт, а 13 % из них начали сексуальную жизнь до 14 лет. Причем женщины часто объясняют первую половую близость чувством любви, в то время как мужчины первый сексуальный опыт объясняют «любопытством» [6, 20]. Около 8 % женщин в возрасте от 15 до 44 лет указали, что вступили в первую половую близость по принуждению [20].

Важным детерминантом ИППП, увеличивающим возможность инфицирования, является число сексуальных партнеров. В обзоре исследований по сексуальному поведению, проводившихся в странах Восточной Европы и Средней Азии (отчет ВОЗ), указан процент молодых женщин имевших более одного полового партнера в течение жизни. Он варьируется от 35 до 73 % в возрастной группе от 15 до 25 лет [2]. Склонность к частой смене партнеров, по данным ОКВД г. Кирова, чаще наблюдалась среди больных сифилисом, чем в контрольной группе [6].

В США проводились исследования уровня риска инфицирования при сексуальных взаимоотношениях между молодыми женщинами и их партнерами и уровня осознания женщинами этого риска. Почти все женщины охарактеризовали своих половых партнеров как «не рискованных» или «мало рискованных», несмотря на то, что около половины женщин никогда не обсуждали с партнерами их сексуальный анамнез [27]. В Саратовской области 73 % женщин в возрасте 15–25 лет считают, что не имеют риска заражения ИППП или что их риск очень низок. Низкий риск вероятного заражения большинство объясняет тщательным выбором партнера, но около 5 % респондентов готовы подвергнуться риску заражения ради максимального удовольствия [2].

Среди лиц, употребляющих алкоголь и наркотические препараты, часто наблюдается склонность к рискованному сексуальному поведению. В исследованиях, проведенных среди корейских студентов в 1993–1994 гг., подтверждена взаимосвязь высокого уровня потребления алкоголя и рискованного сексуального поведения. Заболеваемость среди потребителей психоактивных веществ колеблется в следующих пределах: ВИЧ-инфекция — от 0,3 до 21 %; сифилис — от 1,4 до 58 %; гонорея — от 1,6 до 4,8 % [12].

Одним из крайних вариантов рискованного сексуального поведения является коммерческий секс, при котором практикуются множественные половые контакты [35]. В Риге проводилось исследование по распространенности ИППП среди проституток, работающих на улице и в клубах. В исследование включено 107 проституток, проживающих в окрестностях Риги и в самой Риге. Возраст жен-

щин составлял 15–43 лет. Как правило, женщины практиковали незащищенный секс. Каждая десятая женщина употребляла наркотики (экстази). Распространенность гонореи, активного сифилиса, бактериального вагиноза, трихомониаза составляла 10,2; 15,7; 68,2 и 35,5 % соответственно [30].

Таким образом, из приведенного обзора статей по исследованию поведенческих факторов риска ИППП можно сделать заключение, что молодой возраст, раннее начало половой жизни, наличие добрачного сексуального опыта, а также низкий уровень осознания женщинами риска возможного заражения — факторы, способствующими рискованному сексуальному поведению, которое характеризуется большим количеством как сексуальных партнеров, так и незащищенных сексуальных контактов. Отдельную группу риска составляют молодые женщины, употребляющие алкоголь, психотропные препараты и наркотики, а также женщины, занятые в сфере коммерческого секса.

Поведенческие факторы риска, несомненно, играют ведущую, но не единственную роль в распространении ИППП. Имеют значение и свойства возбудителей ИППП.

Трихомониаз

По данным ВОЗ (1995), в мире было зарегистрировано 170 млн. человек, больных трихомониазом, в России в 1999 году — 486 324 человек, из них 80 % женщин. Частота распространения *Trichomonas vaginalis* в общей популяции равна 5–10 %, у проституток — 50–60 %. *Trichomonas vaginalis* определяются у 14 % мужчин, партнерами которых являлись больные трихомониазом женщины, и у 60–70 % женщин, партнерами которых были мужчины, инфицированные *Trichomonas vaginalis* [28]. Клинические проявления трихомониаза варьируются от бессимптомного носительства до тяжелого вагинита. Наличие и отсутствие симптомов не коррелирует с какими-либо специфическими факторами. Только у 10,5 % трихомониаз протекает как моноинфекция, в остальных случаях трихомонады выявляют в сочетании с микоплазмами (90 %), гонококками (30 %), дрожжеподобными грибами (20 %), хламидиями (15 %) [9].

Существуют данные, что трихомонадный вагинит увеличивает распространение СПИДа. Эпидемиологические исследования предполагают, что трихомониаз связан с увеличением частоты ВИЧ [28].

Хламидиоз

Согласно приказу МЗ РФ № 286 с 1993 года в России хламидиоз подлежит обязательному статистическому учету. В 1998 году распространенность

хламидиоза в России составила 11,8 %. В Санкт-Петербурге в 1999 году на хламидии обследовано 56 575 пациентов, из них хламидии обнаружены у 12 242 (21,63 %) [18, 37]. По данным А. М. Савичевой (1997), частота встречаемости урогенитальной хламидийной инфекции у женщин Санкт-Петербурга составляет 12–15 % [14].

Н. Kajima (1996) выделил *Chlamydia trachomatis* у 29,0 % женщин при полном отсутствии клинических проявлений заболевания, у 84 % при слизистом и слизисто-гнойном цервиците, у 87 % с эрозией шейки матки [29]. У женщин, не предъявляющих каких-либо жалоб, *Chlamydia trachomatis* определяются в 15–30 % случаев [14].

Из 574 женщин, обратившихся по поводу обильных выделений, болей внизу живота, невынашивания беременности и бесплодия при обследовании *Chlamydia trachomatis* были обнаружены у 155 (27,0 %). Причем в 30,9 % *Chlamydia trachomatis* обнаружены в качестве единственного возбудителя. У остальных 69,1 % *Chlamydia trachomatis* выявлялись вместе с вирусом простого герпеса (61,1 %), цитомегаловирусом (49,0 %), уреаплазмами (30,7 %), микоплазмами (14,7 %) и с различными их ассоциациями [5].

Гонорея

В настоящее время распространенность гонореи зависит от демографических, социально-экономических, поведенческих и др. факторов. В странах Европы гонорея встречается редко. В США, России и ряде развивающихся стран гонорея является достаточно распространенным заболеванием [24].

В США количество новых случаев инфекции, вызванной *Neisseria gonorrhoeae*, оценивается в 600 тыс. в год [3]. В России (по данным МЗ РФ) уровень заболеваемости гонореей в 1993 году достиг наиболее высокой отметки (230,9 на 100 тыс.), после чего постепенно снижался, что многие врачи склонны связывать с неполной регистрацией и широко распространенным самолечением.

Клинически гонорея характеризуется широким спектром проявлений от бессимптомных форм до развития генерализованной инфекции [24]. Частота обнаружения гонореи у женщин, имевших половые контакты с мужчинами с гонококковым уретритом, составляет 50–90 % [26]. Течение инфекции у женщин часто мало- или бессимптомное.

В последнее время течение гонореи приобрело ряд особенностей. Наблюдается рост резистентности штаммов *Neisseria gonorrhoeae* к традиционно используемым для лечения гонореи препаратам. Возрастает значение патологии, вызванной штаммами *Neisseria gonorrhoeae*, продуцирующими пенициллиназу [31, 32, 34]. Участились случаи вы-

явления смешанных инфекций, при которых патогенность каждого микроба ассоциации усиливается.

Генитальный герпес

Анализировать эпидемиологическую ситуацию в отношении генитального герпеса достаточно сложно из-за большого количества атипичных и асимптомных форм, достигающих 40–80 % [8].

В США за период с 1978 по 1992 год серопозитивность по ВПГ возросла на 30 % со значительным уклоном к приобретению герпетической инфекции в более молодом возрасте.

В России официальная статистика ведется с 1993 года. По данным медицинской статистики Министерства здравоохранения РФ, в России в 1993 году было зарегистрировано около 6,7 тысяч случаев генитального герпеса, а в 1996 году около 15,8 тысяч случаев. Заболеваемость генитальным герпесом ежегодно возрастает [15, 33].

По данным различных авторов, при генитальной герпетической инфекции типоспецифические антитела к вирусу простого герпеса чаще выявляются у женщин, чем у мужчин [25]. Прирост определяемых антител к вирусу простого герпеса у женщин коррелирует с возрастом и социальным статусом [4, 8].

До недавнего времени считалось, что генитальную герпетическую инфекцию вызывает преимущественно ВПГ 2 типа, однако исследования последних лет свидетельствуют о возрастающей роли ВПГ 1 типа как причины развития генитального герпеса.

Методом серологического скрининга было обследовано 120 женщин с типичными проявлениями генитального герпеса. У 30 % пациенток в сыворотке крови были выявлены специфические антитела только к ВПГ1, у 55 % антитела к ВПГ1 и ВПГ2 и у 15 % только к ВПГ2 [17]. В Англии до 50 % случаев первичного генитального герпеса вызвано ВПГ1 типа [17].

Вирусы папилломы человека

Число инфицированных вирусами папилломы человека в мире за последнее десятилетие увеличилось более чем в 10 раз [1, 13, 16]. По данным МЗ РФ, с 1993 г. по 1999 г. число зарегистрированных больных папилломавирусной инфекцией увеличилось с 17,8 до 25,6 случаев на 100 тыс. населения.

Роль вируса папилломы человека в этиологии злокачественных новообразований женских половых органов интенсивно изучается. Установлено, что риск злокачественного перерождения

тканей связан с несколькими типами вируса папилломы человека; они обозначаются как вирусы высокого онкогенного риска. Это вирусы папилломы человека типов 16, 18, 31, 33, 35, 45. К вирусам низкого онкогенного риска относят типы 6, 11, 42, 43. При инфицировании вирусом папилломы человека высокого онкогенного риска наиболее часто выявляется патология шейки матки (псевдоэрозия — в 72,5 %, эндоцервицит — в 68,6 %). При выявлении вируса папилломы человека низкого онкогенного риска чаще были диагностированы кондиломатоз влагалища (59 %) и вульвы (56,4 %) [16].

В исследованиях И. А. Аполихиной (1999) в 70,3 % случаев вирус папилломы человека был выявлен в ассоциации с другими возбудителями: грибами рода *Candida* в 58,6 %, хламидиями в 16,2 %, уреаплазмами в 14,5 %, вирусом простого герпеса в 8,1 %, трихомонадами в 6,3 %. У 30 % женщин папилломавирусная инфекция сопровождалась бактериальным вагинозом [1].

На основании приведенных данных можно сказать, что наряду с высокой ролью поведенческих факторов, такому широкому распространению ИППП способствует ряд других факторов, а именно — высокая восприимчивость к возбудителям ИППП, большая вариабельность клинических проявлений, изменчивость возбудителей, что приводит к определенным трудностям диагностики и выбора адекватного лечения. Большой процент инфекций, передающихся половым путем, протекает в атипичной или асимптомной формах. Женщины, которые являются асимптомными носителями, играют большую роль в распространении ИППП, поскольку у них нет мотивов для обращения за медицинской помощью и таким образом они способны инфицировать большое количество партнеров. Пациентки с бессимптомным течением заболевания, не подвергающиеся лечению, особенно те, которые демонстрируют поведение, относящееся к группе высокого риска, способствуют поддержанию большого резервуара ИППП среди населения.

Наряду с инфекциями, передающимися половым путем, не стоит забывать о роли условно-патогенной микрофлоры в генезе инфекционных заболеваний урогенитального тракта.

Бактериальный вагиноз

Бактериальный вагиноз — самое частое гинекологическое заболевание. По данным Е. Ф. Кира (2001), бактериальный вагиноз встречается у 19,2 % женщин репродуктивного возраста [3]. В современной литературе представлены широкие вариации заболеваемости бактериальным вагинозом (от 20 до 90 %), что обусловлено прежде всего различ-

ными популяциями обследуемых женщин. S. Hiller (1999) приводит ряд фактов, указывающих на то, что бактериальный вагиноз чаще встречается среди женщин, посещающих венерологические клиники, женщин с наличием выделений, а также у женщин негроидной расы и проживающих в сельской местности [23]. В настоящее время бактериальный вагиноз рассматривается как инфекционный, невоспалительный процесс, характеризующийся выраженными изменениями вагинальной микрофлоры. Патогенез бактериального вагиноза активно изучается. Известно, что изменению микробиоценоза влагалища способствует ряд экзо- и эндогенных факторов, под воздействием которых происходит элиминация лактобацилл и возрастает роль условно-патогенной микрофлоры (увеличивается количество *Gardnerella vaginalis*, анаэробных бактерий — *Mobiluncus spp.*, *Prevotella spp.*, *Bacteroides spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, а также *Mycoplasma hominis* и несколько реже *Ureaplasma urealyticum*) [3, 23].

В настоящее время дискуссионным остается вопрос о передаче бактериального вагиноза половым путем. Известно, что бактериальный вагиноз преимущественно выявляется у женщин, ведущих активную половую жизнь, часто меняющих половых партнеров. Скептическая точка зрения на половой путь передачи бактериального вагиноза опирается на ряд исследований, в которых описаны результаты наблюдений за супружеским парами и подростками, имеющими регулярные половые сношения, при которых статистическая достоверность передачи бактериального вагиноза половым путем не обнаружена [3, 40]. В исследованиях С. В. Мазылиевой (2001) из 98 обследованных подростков с бактериальным вагинозом 45 % были девочки-подростки, не живущие половой жизнью, и 55 % девушек, ведущих активную половую жизнь [7]. Кроме того, попытки лечения половых партнеров не снизили число рецидивов заболевания у женщин, страдающих бактериальным вагинозом.

Генитальные микоплазмы

Широкое распространение урогенитальных микоплазм и их частое выявление у практически здоровых людей затрудняет решение вопроса о роли этих микроорганизмов в патогенезе заболеваний урогенитального тракта.

При смешанных инфекциях микоплазмы и уреаплазмы могут создавать благоприятные условия для проникновения, персистенции и размножения других микроорганизмов. Выявлена связь между гонококковой инфекцией и колонизацией гениталий

микоплазмами и уреаплазмами. Нередко из половых путей одновременно выделяют уреаплазмы и хламидии, уреаплазмы и трихомонады [39].

Урогенитальные микоплазмы довольно широко распространены среди разных групп населения. По данным различных авторов, *Mycoplasma hominis* выявляется у 10–50 % населения [11]. Распространенность здорового носительства микоплазм у сексуально активных женщин варьируется от 15 до 95 %. Однако у 80 % женщин с симптомами генитальных инфекций были обнаружены *Mycoplasma hominis*, а также у 49–51 % женщин с нарушениями функций репродуктивной системы. При неспецифических кольпитах и цервицитах *Mycoplasma hominis* выделялись в 2–2,5 раза чаще, чем у здоровых женщин [11].

Присутствие микоплазм во влагалище часто не вызывает никаких симптомов и жалоб. Клинические проявления при этом выражены слабо. При обследовании 164 женщин и обнаружении генитальных микоплазм 35–48 % не предъявляли никаких жалоб. В 12–18 % случаев микоплазмы являются в качестве единственного этиологического агента, в 70–87 % в ассоциации с другими микроорганизмами, в частности, в 25–30 % случаев с *Chlamydia trachomatis* [11].

Кандидозные поражения

В настоящее время кандидозный вульвовагинит — одна из более часто встречающихся патологий урогенитального тракта. В США кандидозный вульвовагинит стоит на втором месте после бактериального вагиноза по частоте среди всех ИППП [38]. По данным различных авторов, кандидозный вульвовагинит составляет от 26 до 45 % в структуре инфекционной патологии нижнего отдела половой системы.

В настоящее время способ заражения и пути передачи возбудителя при кандидозном вульвовагините остаются предметом дискуссии. Некоторые авторы считают, что в 30–40 % случаев кандидозного вульвовагинита передача инфекции происходит половым путем. Однако только у 20 % половых партнеров женщин с кандидозным вульвовагинитом выявляют носительство дрожжеподобных грибов [38]. Известно также, что кандидоз мочеполовой системы у женщин встречается в 10 раз чаще, чем у мужчин. Следует отметить и то, что многие женщины, страдающие рецидивирующим кандидозным вульвовагинитом, не живут половой жизнью. Кроме того, против роли половой передачи кандидозного вульвовагинита свидетельствует низкая эффективность лечения половых партнеров в профилактике рецидивов кандидозного вульвовагинита.

Согласно другой точке зрения, кандидоз возникает эндогенно вследствие нарушения защитной роли нормальной микрофлоры влагалища, а также как следствие дисметаболических расстройств и дисфункции иммунной системы организма [10, 38].

Таким образом, бактериальный вагиноз, кандидоз, микоплазмоз являются заболеваниями урогенитального тракта, на прямую не связанными с сексуальной передачей, но ассоциированными с сексуальным поведением.

Подводя итог обзору литературы, следует подчеркнуть необходимость изучения факторов риска ИППП, выделение групп риска ИППП, проведение среди женщин этих групп скрининговых и просветительских программ, направленных на предупреждение, раннее выявление и лечение ИППП. Значительное снижение распространения ИППП наблюдается в странах, где были введены программы по купированию ИППП. В Швеции число случаев хламидийной инфекции было снижено более чем на 50 % за семилетний период, упав с 38 200 в 1987 году до 13 600 случаев в 1994 году. Распространенность гонореи в Швеции в 1970 г. составляла 974 случая на 100 тыс. населения, в 1987 г. этот показатель снизился до 62 случаев на 100 тыс., а с 1996 г. в Швеции не зарегистрировано ни одного случая гонореи [19].

Дальнейшее совершенствование программ профилактической деятельности по снижению заболеваемости ИППП в нашей стране является задачей первостепенной важности и обещает успех такой же, как в Швеции.

Литература

1. Анодихина Н. А. Оптимизация диагностических и лечебных мероприятий у больных с папилломавирусной инфекцией гениталий//Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1999. — 23 с.
2. Ерамова И. Ю., Тоскин Н. А. Обзор исследований по сексуальному поведению и использованию презервативов, проводившихся в странах Восточной Европы и Средней Азии (отчет ВОЗ)//ИППП. — 2002. — № 6. — С. 48–53.
3. Кира Е. Ф. Бактериальный вагиноз. — СПб.: ООО «Нева-Люкс», 2001. — 363 с.
4. Кохреидзе Н. А. Оптимизация методов диагностики и терапии женщин с рецидивирующей генитальной герпетической инфекцией//Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 2001. — 26 с.
5. Малинина Э. В. Сравнительная оценка различных методов диагностики и терапии урогенитального хламидиоза у женщин репродуктивного возраста//Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М. — 1997. — 22 с.
6. Мальцева О. Н., Лосева О. К., Плотников А. В. Социальный статус и сексуальное поведение пациентов ОКВД г. Кирова, больных сифилисом//ИППП. — 2002. — № 4. — С. 17–22.
7. Мальшева С. В. Современные аспекты клинического течения и лечения бактериального вагиноза у подростков//Русский медицинский журнал. — 2001. — Т. 9 — № 19. — С. 827–829.

8. Марченко Л. А. Генитальная герпетическая инфекция у женщин (клиника, диагностика, лечение)// Автореф. дис.... док. мед. наук. — М., 1997. — 41 с.
9. Межеветникова Е. А., Михайлова О. И. Трихомонадная инфекция: клиническое течение, диагностика и лечение//Русский медицинский журнал. — 1998. — Т. 6 — № 5. — С. 288–295.
10. Мирзабаева А. К. Кандидоз и актиномикоз гениталий у женщин//Автореф. дис.... док. мед. наук. — СПб. — 2001. — 39 с.
11. Прилепская В. Н., Абуд И. Ю. Урогенитальный микоплазмоз//Русский медицинский журнал. — 1998. — Т. 6 — № 5. — С. 295–301.
12. Прохоренков В. И., Павлов Ю. Н., Гусей Т. Н. Поведенческие факторы риска и их коррекции: обзор литературы//ИППП. — 2002. — № 4. — С. 9–12.
13. Роговская С. И. Папилломавирусная инфекция гениталий. Клиника и лечение. Заболевания шейки матки. Клинические лекции. М. — 1997. — С. 46–51.
14. Савичева А. М., Башмакова М. А. Хламидиоз у женщин и его последствия//Под ред. Э. К. Айламазяна. — Н. Новгород: Издательство НГМА. 1998. — 181 с.
15. Семенова Т. Б. Простой герпес: клиника, диагностика, лечение, профилактика//Автореф. дис.... доктор. мед. наук. — М. — 2000. — 48 с.
16. Шаймарданова Г. И. Факторы риска инфицирования женщин онкогенными типами вируса папилломы человека: Дис.... канд. мед. наук. СПб. — 2001. — 163 с.
17. Шуришалина А. В. Оптимизация методов лечения генитального герпеса у женщин вне беременности// Автореф. дис.... канд. мед. наук. — М. — 2001. — 25 с.
18. Akovbayan V. A., Gomberg M. A. Genital Chlamydia trachomatis infections in Russia//Chlamydia trachomatis infections in Eastern Europe/edited by Marius Domeika M. and Hallen A., Kaunas., 2000. — P. 69–74.
19. Aral S. O., Holmes K. K. Determinants of the epidemiology of STDs: industrialized and developing countries//Sexually Transmitted Diseases/editors, Holmes K. K. et al., 1999. — Part 3., Chapter 4. — P. 39–77.
20. Berman S. M., Hien K. Adolescents and STDs//Sexually Transmitted Diseases/editors, Holmes K. K. et al., 1999. — Part 5., Chapter 9. — P. 129–142.
21. Forrest J. D. Timing of reproductive life stages//Obstet Gynecol. — 1993. — Vol. 82. — P. 105–111.
22. Gerbase A. C., Rowley J. T., Heymann D. H. L., Berkley S. F. B., Piot P. Global prevalence and incidence estimates of selected curable STDs//Sexually Transmitted Infections. — 1998. — Vol. 74 (Supplement 1). — P. 12–16.
23. Hillier S., Holmes K. K. Bacterial vaginosis//Sexually Transmitted Diseases/editors, Holmes K. K. et al., 1999. — Part 6., Chapter 42. — P. 563–586.
24. Hook E. W. and Handsfield H. H. Gonococcal infections in the adult//Sexually Transmitted Diseases/editors, King K. Holmes et al., 1999. — Part 4., Chapter 32. — P. 451–466.
25. Hook E. W., Cannon R. O., Nahmias A. J., et al. Herpes simplex virus infection as a risk factor for human immunodeficiency virus infection in heterosexuals//J. Infect. Dis. — 1992. — Vol. 165. — P. 251–255.
26. Hooper R. R. et al. Cohort study of venereal disease: 1. The risk of gonorrhea transmission from infected women to men//Am. Epidemiol. — 1978. — P. 108–136.
27. Hutchinson M. K. Something to talk about: sexual risk communication between young women and their partners//J. Obstet. Gynecol. Neonatal Nurs. — 1998. — Vol. 27. — N 2. — P. 127–133.
28. Krieger J. N., Alderete J. F. Trichomonas vaginalis and Trichomoniasis//Sexually Transmitted Diseases/editors, Holmes K. K. et al., 1999. — Part 5., Chapter 43. — P. 587–604.
29. Kojima H., Takai K., Fukazawa T., Noguchi Y. Distribution of EIA reactive values and serum antibody titers of Chlamydia trachomatis urethritis and cervicitis at the first visit//Rinsho. Byori. — 1996. — Vol. 44. — N 2. — P. 153–158.
30. Kurova T., Shoubnikova M., Malceva A., Mardh P.-A. Prostitution in Riga, Latvia — a socio-medical matter of concern. Semmes Health Care Centre, Riga, Latvia, Sweden//Acta Obstet. Gynecol. Scand. — 1998. — Vol. 77. — N 1. — P. 83–86.
31. Lewis D. A., Ison C. A., Forster G. E. et al. Tetracycline-resistant Neisseria gonorrhoeae. Characteristics of patients and isolated at a London Genitourinary Medicine Clinic//Sex. Transm. Dis. — 1996. — Vol. 23. — P. 183–378.
32. Lee K., Chong Y., Erdenechmeg L. Incidence, epidemiology and evolution of reduced susceptibility to ciprofloxacin in Neisseria gonorrhoeae in Korea//Microbiol. Infect. — 1998. — N 4. — P. 627–633.
33. Mertz G. J. Epidemiology of genital herpes infections// Infectious Disease Clinics of North America. — 1993. — Vol. 7. — N 4. — P. 825–839.
34. Nissinen A., Jarvinen H., Liimatainen O. et al. Antimicrobial resistance in Neisseria gonorrhoeae in Finland, 1976 to 1995//Sex. Transm. Dis. — 1997. — Vol. 24. — N 10. — P. 576–581.
35. Plummer F. A., Countinho R. A., Ngugi E. N., Moses S. Sex workers and their clients in the epidemiology and sexually transmitted diseases//Sexually Transmitted Diseases/editors, Holmes K. K. et al., 1999. — Part 5., Chapter 10. — P. 143–150.
36. Rogers C. A., O'Mahony C. High prevalence of simplex virus type 1 in female anogenital herpes simplex [letter; comments]//Intern. J. of STD&AIDS. — 1995. — Vol. 6. — N 2. — P. 144.
37. Savitcheva A. M. et al., Diagnosis and treatment of Chlamydia trachomatis infection in St. Petersburg and Leningradskaya Oblastj//Chlamydia trachomatis infections in Eastern Europe/edited by Domeika M. and Hallen A. — 2000. — P. 84–90.
38. Sobel J. D. Vulvovaginal Candidiasis//Sexually Transmitted Diseases/editors, Holmes K. K. et al., 1999. — Part 6., Chapter 45. — P. 629–640.
39. Taylor-Robinson D., Ainsworth J. G., McCormack W. M. Genital mycoplasmas//Sexually Transmitted Diseases/editors, Holmes K. K. et al., 1999. — Part 4., Chapter 40. — P. 533–549.
40. Thomason J. L., Gelbard S. M., Scaglione N. J. Bacterial vaginosis: Current review with indications for asymptomatic therapy//Amer. J. Obstet. Gynecol. — 1991. — Vol. 165. — P. 1210–1217.

SEXUALLY TRANSMITTED INFECTIONS AT THE WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE. RISK FACTORS, CLINICOEPIDEMIOLOGICAL DATA

Grinenko G. V., Savitcheva A. M.

■ **The summary:** The article presents the review of modern literature dedicated epidemiological data and risk factors of sexually transmitted infections in women of reproductive age.

■ **Key words:** sexually transmitted infections, risk factors



Ю. В. Цвелев, А. А. Шмидт

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

РАБОТА ЛЕНИНГРАДСКИХ АКУШЕРОВ-ГИНЕКОЛОГОВ В ГОДЫ ВЕЛИКОЙ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ВОЙНЫ И БЛОКАДЫ ГОРОДА

«Работая в темноте, подчас в неотапливаемых помещениях, при отсутствии водопровода и горячей воды, с недостаточным количеством белья, с большой нехваткой обслуживающего, особенно медицинского, персонала... персонал наш делал поистине героические усилия, не только выполняя свою обычную медицинскую работу, но и стирая белье, доставляя издалека воду, занимаясь колкой, пилой и ноской дров, а главное — по несколько раз в сутки переноса больных и новорожденных из верхних этажей в бомбоубежища».

К. К. Скробанский (1943)

В 300-летней истории нашего города поистине героическими были и останутся на века в памяти народа 900 дней ленинградской блокады. «Война не могла не отразиться на всех сторонах жизни даже самых отдаленных от фронта местностей нашей страны. Но ее влияние на жизнь Ленинграда особенно велико уже потому, что население нашего города переживало в эти месяцы не только невзгоды военного времени, но и все последствия тяжелой блокады» [13].

В осажденном городе оставалось более двух миллионов человек, из них более четырехсот тысяч детей, а также много беременных женщин, воздержавшихся от эвакуации по причине именно беременности. Среди страшных бед, лишений, ужасов, смертей главной трагедией блокады были женщины и дети. В невыносимых условиях происходило, казалось бы, «обыкновенное чудо» — женщины беременели и рожали детей.

В этот период многие родовспомогательные заведения были преобразованы в госпитали. Так, в Институте акушерства и гинекологии был развернут многопрофильный госпиталь; в здании клиники акушерства и гинекологии Военно-медицинской академии размещалось хирургическое отделение эвакогоспиталя № 1117 Ленинградского фронта, которое при бомбежках было сильно повреждено. В ночь с 23 на 24 мая 1942 года артиллерийскому обстрелу подверглись клиники Педиатрического медицинского института. В это же время авиабомбой при прямом попадании был разрушен один из роддомов Васильевского острова, было много жертв среди медицинского персонала. Во время бомбардировок в апреле 1943 года были попадания в родильный дом № 2 Дзержинского района, однако роддом в короткое время удалось восстановить.

Тем не менее в осажденном Ленинграде продолжали работать родильные дома, хотя их число сократилось с 15 (на 1492 койки)

в 1941 г. до 6 (на 810 коек) в 1944 г. В них трудились в 1941 году — 164, а в 1942 году — 73 врача (693 и 210 акушеров соответственно). Хотя в первые дни войны многие из акушеров-гинекологов были призваны в армию, «специалисты более пожилого возраста продолжали самоотверженно трудиться на своих постах. Остались в городе такие известные акушеры-гинекологи, как профессора К. К. Скробанский, Д. А. Глебов, С. А. Ягунов, К. Н. Рабинович, Г. М. Шполянский, Р. Г. Лурье, доценты П. А. Белошапко, М. А. Петров-Маслаков, А. И. Петченко и многие другие» [1]. Характеризуя работу акушеров-гинекологов в период блокады, главный акушер-гинеколог города К. К. Скробанский указывал, что персонал родовспомогательных учреждений прикладывал огромные усилия для создания «хотя бы минимальных условий для акушерской работы: согреть воду и помещение, осветить палаты, дать женщине, только что родившей, горячую пищу» [13]. Хотя условия жизни и работы в городе, особенно в 1941–1942 гг. были крайне тяжелыми, в осажденном Ленинграде в 1941–1944 гг. родилось 95 903 младенца, в том числе в условиях полной блокады — 78 913 (2669 детей были мертворожденными). 1311 роженец умерли ввиду акушерской патологии.

О работе во время блокады Ленинграда акушерско-гинекологической клиники 1-го ЛМИ им. акад. И. П. Павлова проф. К. К. Скробанский писал следующее: «Более 80 % всего ведущего персонала кафедры и клиники было призвано или ушло добровольцами в ряды Советской Армии. Воздушные бомбардировки города днем и ночью вынуждали оставшийся персонал работать с огромным напряжением физических сил и нервов. По несколько раз в сутки приходилось переносить тяжело больных и новорожденных в бомбоубежище, расположенное в подвальном этаже занимаемого клиникой здания. В декабре 1941 г. клиника, как и весь институт, осталась полностью без тепла, воды и освещения. Несмотря на резко подорванное к этому времени голодом и лишениями здоровье всего персонала, клиника продолжала принимать тяжелейших больных, истощенных до крайности, и отечных роженец.

Столь же тяжелыми были условия работы клиники и в первую половину 1942 г.... В этот период число тяжелых осложнений при родах резко повысилось. Частота случаев эклампсии возросла по сравнению с 1940 г. в 4 раза. Резко возросло также количество преждевременных родов. В то же время обращает на себя внимание сравнительно малый процент летальности роженец и родильниц от септических заболеваний (0,17 % против 0,1–0,13 % в мирное время) при довольно высокой летальности от заболеваний, связанных с беременнос-

тью и родами (главным образом эклампсия и предлежание детского места), превышавшей таковую в мирное время в 3 раза. С другой стороны, отмечалось значительное уменьшение числа случаев кровотечений в родах, сокращение длительности родового акта и меньший процент оперативных родоразрешений» [8].

Смертность роженец и родильниц в среднем по городу в первый год блокады составляла 2,4 %, частота преждевременных родов — около 50 %; по данным родильного дома № 2 — 8 % и 48 % соответственно. Наибольшее число летальных исходов отмечено при заболеваниях, не связанных с беременностью или родами (алиментарная дистрофия, туберкулез легких и пневмония). Смертность от заболеваний, связанных с беременностью или родами, превысила аналогичные данные мирного времени более чем в 3 раза. Основными причинами смерти этой группы умерших доминировали предлежание плаценты и эклампсия.

В условиях постоянных бомбардировок, артиллерийских обстрелов и других травмирующих нервную систему факторов, на фоне алиментарной дистрофии и авитаминоза значительно возросла частота эклампсии, которая, по мнению большинства акушеров того времени, протекала значительно тяжелее и давала громадную смертность. Это обстоятельство находилось в резком противоречии с наблюдениями, сделанными во время Первой мировой войны, когда, наоборот, эклампсия встречалась чуть ли не в два раза реже, чем в мирное время. Из особенностей течения «блокадной эклампсии» следует указать на раннее ее проявление (в 50 % случаев — уже на 5–7 месяце беременности), наличие нормального артериального давления (в 35 % случаев АД не превышало 130 мм рт. ст.), частое заболевание эклампсией повторнородящих (30 %), тяжелое течение с высокой материнской летальностью. По данным родильного дома № 2 Дзержинского района частота эклампсии в указанный период составила 8,5 %, а смертность при ней 28 %. По данным 1-го Ленинградского медицинского института (материалы родильного дома им. Видемана) и 2-го Ленинградского медицинского института (материалы родильного дома им. Снегирева), в 1941–1942 гг. частота эклампсии составила 10–13 %, а смертность при ней — 30 %, что в 7,5 раз превышало уровень смертности от эклампсии, наблюдавшийся в довоенное время. «По данным нашей клиники, — писал К. Н. Рабинович, — при применении той же терапии, смертность матерей порой, вместо обычных 3–5 %, достигала у нас 20 %, а в некоторых учреждениях Ленинграда доходила даже до 50 %» [9].

Резкое увеличение патологии беременности, в частности эклампсии, Г. М. Шполянский [14]

связывал с авитаминозным состоянием, которое «сказывается на беременных значительно раньше, чем на прочих женщинах. Уже в ранние месяцы беременности лицо беременной женщины становится бледным и пастозным, появляется отечность на ногах. Беременные жалуются на утомляемость, слабость и раннюю порчу зубов. На коже появляются синие кровоподтеки от легкого давления. Со второй половины беременности отеки поражают больше половины всех беременных, к ним присоединяется иногда асцит.

В значительном проценте случаев наступают поздние выкидыши и преждевременные роды (на V—VI—VII и VIII месяцах). Малокровие развивается в значительно большей степени, чем у небеременных.

Со стороны периферической нервной системы отмечаются боли по ходу нервных проводников и их окончаний. Одним из первых расстройств отмечаются парестезии, зоны анестезии (прежде всего на подушечках пальцев), затем появляются невритические боли, часто симметрично локализующиеся.

Со стороны центральной нервной системы — подавленное состояние и частые (обычно постэкламписические) психозы.

Со стороны желудочно-кишечного тракта — давление под ложечкой, упорные запоры или, чаще в конце беременности, профузные изнуряющие поносы, продолжающиеся и в послеродовом периоде и часто приводящие к смерти, наблюдались также частые позывы к мочеиспусканию, нередко повышенный диурез и релятивное недержание мочи.

Процент заболеваемости эклампсией значительно повышен (приблизительно раз в десять); течение эклампсии весьма тяжелое, и смертность более высокая.

Количество тяжелых осложнений, как, например, кровоизлияний в мозг и психозов, несравненно больше. Гипертония при эклампсии наблюдалась значительно реже. Роды в общем протекают как обычно. Продолжительность родов не дает резких отклонений от нормы, как и послеродовый период. Частоты кровотечений и увеличения количества теряемой крови, как можно было бы ожидать, тоже не отмечалось. Дети рождаются с пониженным весом, рост их укорочен, заболеваемость высокая.

Все сказанное легко получает свое объяснение в авитаминозном питании, и клиническая картина по существу не отличается от той, которую мы наблюдали у так называемых дистрофиков...» [14].

Не меньшее влияние, чем на мать, дистрофия и полиавитаминоз оказывали и на плод. Увеличился процент рождений недоношенных и мало-

весных детей, выхаживание которых представляло невероятные трудности в условиях блокады. Половина недоношенных новорожденных погибала в первые сутки жизни, смертность среди доношенных детей в среднем по городу составляла 12 % (по данным Ленинградского государственного педиатрического медицинского института и родильного дома № 2). Блокада отрицательно сказалась и на физическом развитии новорожденных: по сравнению с довоенным временем средняя масса тела уменьшилась более чем на 600 грамм (роддом им. Снегирева — около 500 г), а рост — на 2 см.

Изучая частоту оперативных пособий, К. К. Скробанский пришел к выводу о том, что «можно отметить крайний консерватизм при ведении патологических родов». Наложение акушерских щипцов было только в 0,03—0,04 % случаев, что в среднем в 10 раз реже чем в мирное время. Очень редко производилось и кесарево сечение — 0,02 % (0,2—0,9 % — в довоенное время). «Принудительный консерватизм» в акушерстве, при котором количество операций, акушерских манипуляций и исследований было сведено к минимуму, позволило предотвратить «развитие грозной пуэрпальной инфекции и септических родильных эпидемий». «Консервативное направление в акушерской работе, — по мнению К. К. Скробанского, — на котором стоят лучшие современные акушеры и которое является основным направлением современного советского акушерства, полностью оправдало себя в грозный период блокады» [11].

С самого начала Великой Отечественной войны, по мере ухода рабочих-мужчин на фронт, их места стали занимать женщины, успешно овладевавшие мужскими профессиями и занявшие преобладающее положение на предприятиях различных отраслей промышленности. Массовое привлечение женщин на производство требовало организации на местах специального медико-санитарного обслуживания и акушерско-гинекологической помощи.

По инициативе Ленинградского акушерско-гинекологического общества и его методической и практической поддержке была создана специальная комиссия по обследованию условий труда женщин на оборонных предприятиях. Было организовано 40 кабинетов, в задачу которых входило систематическое изучение условий женского труда, проведение профилактических осмотров, оказание медицинской помощи гинекологическим больным, систематическое наблюдение за беременными с нормальным течением беременности, налаживание и проведение патронажа, особенно у беременных и кормящих матерей. Акушеры-гинекологи, работавшие в указанных кабинетах, проводили осмотры поступающих на работу, профилактические

осмотры с целью выявления противопоказаний к тому или иному виду труда, особенно беременных и кормящих матерей, санитарно-просветительную работу среди женщин-работниц, организовали кабинеты личной гигиены женщин.

При осмотре женщин с точки зрения их трудоспособности, в тот период руководствовались следующими положениями:

— здоровые женщины могут выполнять любую работу, учитывая особые условия военного времени;

— негодными к тяжелому физическому труду на оборонных предприятиях определялись женщины, страдающие тяжелыми хроническими воспалительными заболеваниями гениталий с большими tuboовариальными образованиями и частыми обострениями, злокачественными новообразованиями и тяжелыми мочеполовыми свищами.

По мнению проф. И. И. Богорова, «...ограниченно годными следует признать женщин, страдающих:

а) умеренно выраженными хроническими воспалительными заболеваниями придатков матки без выраженной склонности к частым обострениям;

б) выраженными опущениями стенок влагалища с расстройством мочеиспускания или другими симптомами, а также пролапсами — при ношении пессариев;

в) функциональными расстройствами менструаций длительного характера, но не требующими госпитализации или частого и длительного освобождения от работы;

г) некоторыми доброкачественными опухолями без тяжелых симптомов, не требующими срочного удаления (кисты яичника, фибромы матки и т. п.);

д) женщин, перенесших тяжелые оперативные вмешательства (чревосечение, операции по поводу пролапса и т. п.), в течение ближайших месяцев после операции;

е) беременных, с момента установления беременности;

ж) кормящих грудью матерей (в интересах лактации);

з) подростков.

Какие виды труда мы считаем противопоказанными ограниченно трудоспособным? В основном схематически следующие:

а) работы, сопряженные с систематическими тяжелыми физическими напряжениями или поднятием больших тяжестей;

б) работы, связанные с сотрясанием тела;

в) требующие длительной ходьбы или непрерывного стояния на ногах;

г) для группы женщин, страдающих воспалительными процессами; кроме указанных, также

и работы, связанные с длительным пребыванием в условиях пониженной температуры;

д) для беременных, кормящих грудью и подростков, кроме указанных в пп. «а»-«в», также и ночные работы» [2].

Работа гинекологических кабинетов на некоторых предприятиях Ленинграда и анализ диспансерного наблюдения за 10 893 женщинами позволили из числа осмотренных по тем или иным показаниям перевести на облегченную работу 268 (2,5 %), направить на амбулаторное лечение 853 (8 %) и на стационарное лечение 103 (1 %). При осмотре было выявлено 163 (1,5 %) беременных. Эта огромная работа во многом способствовала сохранению здоровья и трудоспособности женщин-работниц, составлявших в те годы основной контингент работавших на предприятиях оборонной промышленности.

В каждом районе города в течение всей блокады продолжали работать женские консультации, под наблюдением которых в разные годы состояло от 2 до 58 тысяч женщин. Работа женских консультаций отличалась рядом особенностей, обусловленных главным образом преобладанием среди обслуживаемого населения лиц, страдавших алиментарной дистрофией и различного рода авитаминозами. Наиболее тяжелым был период с ноября 1941 года по апрель 1942 года, когда больные и беременные с выраженными явлениями дистрофии и авитаминоза составляли в среднем 74 % всех пациенток. Опыт врачей женских консультаций в условиях блокады показал, что влияние количественного и особенно качественного голодания, перешедшего определенные пределы, на течение беременности выражалось прежде всего в исключительной склонности к преждевременному ее прерыванию. Так, в январе 1942 г. преждевременные роды составляли в среднем по городу 41 %, а в феврале — 60 % от всех родов (И. И. Богоров, 1943). До войны частота преждевременных родов составляла 8–9 %. Эти обстоятельства явились основанием для принятия руководством города особого решения, согласно которому беременные стали получать продукты по нормам рабочих и инженерно-технических работников, а за 4 месяца до родов — дополнительный паек.

При анализе работы женских консультаций в период блокады отмечена значительная частота родов на дому. При изучении этого явления выяснилось, что, наряду с общими причинами (затруднение с транспортировкой рожениц, недостаточная госпитализация некоторых категорий беременных), не последнюю роль играл и тот факт, что у страдающих дистрофией и авитаминозом рожениц роды протекали довольно быстро, нередко — стремительно. В этот тяжелый период

«с особой силой выявилась важность таких испытанных методов, как хорошо поставленный учет, четкий и исчерпывающий патронаж, хорошо налаженная связь с родильными домами, советскими и общественными организациями» (И. И. Богоров, 1943).

«В гинекологических отделениях к концу 1941 и середине 1942 г., — отмечал К. Н. Рабинович, — мы почти перестали встречать больных с острыми воспалениями органов женской половой сферы, заболеваниями, составлявшими, как известно, в довоенное время наибольший контингент наших больных. Зато заметно возросло количество больных с опущениями и выпадениями влагалища и матки, появилось очень много больных, страдавших аменореей, специфической формой авитаминозных кольпитов, участились случаи разрывов влагалища *sub coitu*, различного рода метрорагий, а также значительно увеличилось число больных, поступавших с злокачественными новообразованиями» [10]. Поэтому не прекращалась, несмотря на все лишения военного времени и блокаду, научная деятельность на кафедрах и в клиниках акушерства и гинекологии медицинских институтов, связанная с изучением особенностей патологии женской половой сферы, что нашло свое отражение в научных трудах сотрудников кафедр. В частности, в I-м ЛМИ им. И. П. Павлова, за период с 1941 по 1945 гг., под руководством К. К. Скробанского была опубликована «21 научная работа. За этот же период были закончены и защищены сотрудниками кафедры 2 диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук и 1 диссертация на степень доктора медицинских наук» [8].

Анализируя особенности течения некоторых гинекологических заболеваний в период войны и блокады Ленинграда, Л. М. Поликтова установила резкое снижение числа воспалительных заболеваний. «Это безусловно не случайное явление сначала кажется парадоксальным. В самом деле, тяжелый физический труд, выпавший на долю всех ленинградок в указанный период времени, систематическое переохлаждение организма в тяжелую блокадную зиму 1941/42 г., нарушение питания и ухудшение общих бытовых условий, — все это должно было вести к понижению сопротивляемости организма, а соответственно с этим вызвать резкое повышение заболеваемости острыми воспалительными процессами гениталий или обострением хронических воспалительных процессов. Что же могло повлиять на столь неожиданное снижение частоты указанных заболеваний? На этот вопрос ответить трудно. Возможно, что здесь сыграли роль следующие условия: во-первых, нарастающая аменорея, поскольку известно, что мен-

струация нередко является моментом, способствующим обострению хронических воспалительных процессов в матке и ее придатках; во-вторых, «половой покой», обусловленный в то время понятными причинами» [7].

Исследования И. И. Богорова 300 подростков в возрасте от 14 до 18 лет в 1943 г. в Ленинграде показали, что в возрасте от 14 до 16 лет менструация у них не наступила в 95 %, а в возрасте от 16 до 18 лет — в 69 %. «У 85 % обследованных женщин, работавших на предприятиях города, была установлена так называемая аменорея военного времени [2]». «...Клинический синдром аменорси, — отмечала Е. Е. Гуревич, — складывается из поражения яичников и обусловленными нарушением яичниковой функции изменениями половых органов. Состояние полового аппарата представляет типичную, на большом материале подчас даже несколько однообразную картину тяжелой атрофии половых органов. слизистая вульвы и вагины гладкая, блестящая, тонкая, часто даже с такой глубокой потерей эластичности, что при малейшем насилии (исследовании, введении зеркала) легко возникают надрывы и трещины слизистой. Продукция слизистых желез преддверия понижена, отсюда сухость слизистых, в других условиях почти не наблюдаемая. Отсутствие у многих половой жизни, в связи с быстро идущими явлениями атрофии, обуславливает подчас такое сужение входа во влагалище, что делается затруднительным гинекологическое исследование. Благодаря потере слизистой влагалища гликогена нормальная влагалищная флора, не получая нужных условий для вегетации, заменяется полиморфной кокковой флорой, вызывающей раздражение и воспалительные процессы слизистой влагалища. Частой находкой является поражение слизистой влагалища петехиального характера, наблюдающееся в условиях мирного времени у женщин, находящихся в длительном, многолетнем климаксе» [4].

Было обращено внимание на то, что «среди большинства женщин, страдавших длительной аменореей, уже в конце 1942 г. отмечались выраженные явления атрофии половых органов: узкое, сухое влагалище, маленькая, плотная матка, находившаяся более чем у трети больных в положении подвижного *retroversio-flexio*. Примерно с этого же времени, со второй половины 1942 г., особенно участились случаи появления у лиц, страдавших длительной аменореей, симптомов климактерического невроза: приливы, сердцебиения, головокружения, рвоты, боли в поясничной области и т. п. Многие женщины, страдавшие длительной аменореей, особенно более молодого возраста, часто находились в депрессивном состоянии» [7].

Е. Е. Гуревич [4] пришла к заключению, что «в возникновении аменореи имели значение не только общая недостаточная калорийность ежедневного пайка, но главным образом биологическая неполноценность потребляемых пищевых веществ. Почти полное отсутствие жиров, молока, свежего мяса, замена полноценных белков — даже растительных — малоценными, крайний недостаток витаминов сыграли решающую роль в развитии аменореи».

Учитывая тяжелые изменения паренхимы яичника и параллельно идущие глубокие атрофические изменения полового аппарата, мы вправе рассматривать аменорею, возникшую у дистрофичек, как результат тяжелого и глубокого поражения яичников».

В условиях блокады Ленинграда, кроме аменореи, было отмечено повышение числа больных с опущением и выпадением женских половых органов. «Уязвимым для выпадений матки возрастом оказался возраст в 30–50 лет (71 %), что связано, по-видимому, с большой склонностью к дистрофическим расстройствам и большей физической нагрузкой у более молодых. У всех больных отмечается большая или меньшая степень алиментарной дистрофии с сопутствующими явлениями авитаминозов, аменореи, анемизации» [6].

По данным Е. П. Мухиной [5], «значительное поражение части населения Ленинграда алиментарной дистрофией и авитаминозом в период блокады вызвало среди женщин высокий процент опущений и выпадений половых органов, что особенно резко сказалось во второй половине 1942 года, когда процент этого заболевания достиг 14,2 против 2 % мирного времени. Во время войны и блокады значительно чаще обычного встречались опущения и выпадения гениталий у молодых женщин, и притом малорожавших и даже совсем не рожавших (у последних — в 4 % всех случаев). Выпадения матки наблюдались во много раз чаще, чем опущения, причем они сопровождалась значительным расстройством мочеиспускания и появлением тяжелых декубитальных язв, что, по-видимому, также должно быть отнесено за счет дистрофии и авитаминоза, которые играют основную роль в этиопатогенезе опущений и выпадений гениталий». Она пришла к выводу, что «консервативная терапия опущений и выпадений влагалища и матки вполне себя оправдала, являясь более бережным методом лечения, дающим возможность больным сохранить удовлетворительное общее состояние и определенную трудоспособность до исчезновения явлений дистрофии и до возникновения возможности оперативного вмешательства при более благоприятных условиях».

К. Н. Рабиновичем в этот период был обнаружен рост злокачественных новообразований по-

ловых органов (рака матки). «Прекрасно учитывая все трудности как технического, так и морально-го характера, стоявшие на пути, учитывая неполноценность наших больных, только что перенесших дистрофию, цингу, пеллагру, порочность их сердечной мышцы, я все же считал для себя показанным воспользоваться единственным имевшимся в моем распоряжении средством — хирургическим ножом. Я заранее предвидел, что, подвергая этих больных радикальной операции, мы неизбежно получим большую первичную послеоперационную смертность, но стимулом для операции являлось сознание, что операцией нам, быть может, все же удастся хоть на время продлить им жизнь и работоспособность, и что, поступая таким образом, мы все же сумеем спасти пусть небольшое, но все же некоторое количество больных. Конечно, только отсутствие других способов лечения могло толкать хирурга на этот тяжелый путь. Нередко сами больные, знаящие о характере своего заболевания, настаивали на операции, видя в ней единственный шанс на спасение. С величайшим волнением они ожидали нашего решения. Создававшаяся обстановка заставляла врача и больного поменяться ролями — не врачу надо было уговаривать больную подвергнуться операции, а наоборот. К сожалению, как и следовало ожидать, мы получили очень высокую послеоперационную смертность. Из 34 прооперированных больных умерло 10 человек (29 %).

Подводя итоги всему вышесказанному, мы, невзирая на полученную большую послеоперационную смертность, значительно превышающую нашу довоенную, все же должны признать, что, учитывая запущенность процесса, неполноценность перенесших дистрофию больных, отсутствие иных способов лечения, поступали правильно, пытаясь операцией помочь нашим больным» [10].

В условиях блокированного города Ленинградское научное общество акушеров-гинекологов продолжало свою работу. Характеризуя работу общества во время блокады, проф. К. К. Скробанский писал: «Под гром воздушных бомбардировок, под грохот орудийного обстрела мы нередко обсуждаем и заслушиваем доклады по чисто научным и организационным вопросам, внося в нашу работу не меньше энтузиазма, чем в условиях мирного времени. Это свидетельствует о крепости духа ленинградцев, об уверенности в нашей победе и о несомненности благоприятного исхода нашего правого дела» [11]. На его заседаниях заслушивались и обсуждались доклады, посвященные главным образом тем актуальным вопросам, которые возникали в связи с войной и блокадой. Так, 4 июня 1942 г. после обсуждения докладов К. К. Скробанского о родовспоможении за 11 месяцев блокады,

К. Н. Рабиновича — о течении беременности, родов и послеродового периода в условиях блокады, И. И. Богорова — о работе акушерско-гинекологических кабинетов на производствах и работе женских консультаций, «общество пришло к следующему заключению:

1. В период блокады акушеры-гинекологи ряда родильных домов и консультаций проделали колоссальную работу, несмотря на тяжелейшие условия. Вместе с тем общество находит, что работа по улучшению качества обслуживания больных и беременных в родильных домах и женских консультациях должна быть еще более улучшена, для чего необходимо:

1) поднять трудовую дисциплину и санитарно-техническое состояние в учреждениях;

2) каждый случай смерти матери и ребенка должен обсуждаться и изучаться так же, как и все случаи ошибочных диагнозов и неправильной терапии;

3) врачи акушеры-гинекологи будут, по-прежнему, принимать самое широкое и активное участие в общей оборонной, противозидемической и других видах общественной работы вместе со всеми гражданами героического города Ленина.

II. Общество отмечает, что контингент обслуживаемых консультациями беременных женщин состоит из лиц, пораженных не менее чем в 75 % более или менее выраженными явлениями алиментарной дистрофии и полиавитаминоза.

Указанный факт обусловил следующие отклонения в течение беременности: преждевременное ее прерывание не менее чем в 50 % случаев, заболеваемость эклампсией не менее чем в 15 % и смертность от нее не менее чем в 20 % всех случаев; этот же факт обусловил общую материнскую смертность не менее чем в 10 % случаев, детскую смертность по группе недоношенных детей не менее чем в 50 % случаев, по группе доношенных не менее чем в 12 % случаев и общую потерю детей не менее, чем в 35 % всех случаев.

Общество считает, что высокая смертность матерей и детей, а также высокий процент преждевременных родов являются следствием не только количественной, но и качественной неполноценности питания, т. е. полиавитаминоза, так как беременные женщины нуждаются по крайней мере в двойной нагрузке витаминами...» [11].

Ряд резолюций, принятых акушерско-гинекологическим обществом, составил основу работы и решений органов здравоохранения города. Так, по предложению общества в акушерские стационары стали безотлагательно помещать всех беременных женщин с признаками дистрофии, токсикоза и угрожающего прерывания беременности, для чего был увеличен коечный фонд родильных

домов. Женским консультациям по рекомендации общества было предоставлено право направлять беременных в столовые усиленного питания и добиваться дополнительного питания.

Несомненный интерес представляет ныне такой документ, как «Протокол Заседания Ленинградского филиала Всесоюзного научного общества акушеров-гинекологов 9 сентября 1943 г.» [12]. В нем содержались следующие рекомендации: «Для урегулирования питания беременных женщин в Ленинграде, в целях снижения все еще повышенного количества недоношенных беременностей, мертворождений и различных других осложнений беременности, рекомендуется следующее:

1. В спецпак беременных дополнительно ввести сухофрукты из расчета 25 г в день и овощи из расчета 300 г свежих или 30 г сушеных в день.

Этим будет достигнуто: значительное покрытие дефицита в углеводах и минеральных веществах, повышение резервной щелочности в организме, что важно для профилактики токсикоза беременности, и, наконец, улучшение нарушений функции кишечника у беременных женщин.

2. Добавить сахара из расчета 10 г в день или соответствующего количества шоколада, масла сливочного из расчета 10 г в день и мяса из расчета 50 г в день (или яиц из расчета 1/2 яйца в день, или соответствующее количество яичного порошка).

3. Увеличить норму хлеба беременных до 700 г в день, причем желательнее выдавать хлеб в день черным — 300 г и белым — 400 г (учитывая, с одной стороны, склонность к ацидозу у беременных женщин и расстройство у них секреторной функции желудка, а с другой стороны — повышенную потребность в витаминах комплекса В и склонность к кишечной атонии).

4. Запретить замену мяса и мясных продуктов сельдями и солониной, учитывая резко выраженную склонность к задержке хлоридов в организме беременных женщин и на этой почве — возможность возникновения тяжелых осложнений беременности.

5. Широко снабжать женские консультации и родильные дома различными синтетическими и иными витаминами (А, В, С, D и Е), рыбьим жиром, белковыми дрожжами. Не допускать перебоев в снабжении молочными продуктами в полной норме (0,5 л в день).

6. Организовать в подходящем месте полусанаторного типа «Дом беременных женщин и кормящих матерей» с особым диетическим режимом для профилактической госпитализации до и после родов».

15 июля 1943 г. на заседании общества с докладом «Родовспоможение в СССР и Ленинграде за 25 лет Советского здравоохранения» выступил проф. Д. А. Глебов. «Все нам памятно незабываемые

дни и месяцы 1941 г., — сказал он, — когда еще в городе оставалось много женщин, из них много беременных, частью воздержавшихся от эвакуации по причине беременности. Подлый враг бомбил город, разрушая не только военные и промышленные предприятия, но и лечебные учреждения, в том числе и родильные дома... Но несмотря на лишения и варварские налеты врага, ленинградские женщины-герои, оставшиеся защищать свой любимый город, мужественно переносили эти лишения, выполняя необходимые и важные для родины социальные функции-рождения и воспитания детей.....» [3]. А через три месяца после этого выступления, как позже писал К. К. Скробанский, «в сентябре погиб бывший председатель общества проф. Дмитрий Александрович Глебов, и вскоре после него общество понесло и вторую тяжелую потерю — ушла от нас заслуженный деятель науки, орденоносец профессор Клавдия Петровна Улезко-Строганова. Утрата, которую понесло общество в лице этих выдающихся деятелей, не может не вызвать чувства глубокой скорби не только у акушеров-гинекологов, но и у каждого советского врача любой специальности, так как научные заслуги и деятельность этих ученых хорошо были известны не только в нашей стране но и далеко за ее пределами» [13].

Проф. К. Н. Рабинович (1943) о блокадном периоде работы акушеров-гинекологов сказал: «Напрягая всю свою волю, энергию, мы преодолевали все стоявшие на нашем пути трудности, не стесняясь при надобности снимать с себя белые халаты и, облачившись в серые, ломать дома для топлива, строить печи, таскать воду и т. д. Ни холод, ни голод, ни тьма, ни отсутствие транспорта, ни бомбежки, ни артобстрелы наших лечебных учреждений не могли помешать медицинскому персоналу выполнять порученное ему дело» [12]. Спустя десятилетия можно с полным основанием утверждать, что ленинградские акушеры-гинекологи, как и все участники героической обороны Ленинграда, в период блокады с честью и до конца выполнили свой долг перед Родиной. Многие из них погибли во время блокады на своих постах...

Литература

1. Алипов В. И. Акушеры-гинекологи в период блокады Ленинграда/Акушерство и гинекология. — 1975. — № 5. — С. 5–8.

2. Богоров И. И. К методике работы акушерско-гинекологических кабинетов на производственных предприятиях. Сборник работ ленинградского акушерско-гинекологического общества за время войны и блокады/Под ред. проф. К. К. Скробанского. Наркомздрав СССР, Медгиз, 1943. — С. 13–14.
3. Глебов Д. А. Родовспоможение в СССР и Ленинграде за 25 лет Советского здравоохранения. Сборник работ ленинградского акушерско-гинекологического общества за время войны и блокады/Под ред. проф. К. К. Скробанского. Наркомздрав СССР, Медгиз, 1945. — С. 155–157.
4. Гуревич Е. Е. К вопросу о клинике и патогенезе аменореи. Сборник работ ленинградского акушерско-гинекологического общества за время войны и блокады/Под ред. проф. К. К. Скробанского. Наркомздрав СССР, Медгиз, 1945. — С. 13–18.
5. Мухина Е. П. Опушения и выпадения гениталий у женщин за период блокады Ленинграда. Там же. — С. 69.
6. Петченко А. И. Клиническое течение и терапия выпадения матки в военные годы. Там же. — С. 75–78.
7. Поликтова Л. М. Особенности течения некоторых гинекологических заболеваний в период войны и блокады Ленинграда. Там же. — С. 59, 61.
8. 50 лет Первого Ленинградского медицинского института им. акад. И. П. Павлова. Л.: Медгиз, 1947. — С. 323.
9. Рабинович К. Н. Беременность, роды и послеродовый период в условиях блокады Ленинграда. Сборник работ ленинградского акушерско-гинекологического общества за время войны и блокады/Под ред. проф. К. К. Скробанского. Наркомздрав СССР, Медгиз, 1943. — С. 9.
10. Рабинович К. Н. Рак матки в период блокады Ленинграда. Там же. — С. 80–81.
11. Сборник работ ленинградского акушерско-гинекологического общества за время войны и блокады/Под ред. проф. К. К. Скробанского. Наркомздрав СССР, Медгиз, 1943. — С. 107.
12. Сборник работ ленинградского акушерско-гинекологического общества за время войны и блокады/Под ред. проф. К. К. Скробанского. Наркомздрав СССР, Медгиз, 1945. — С. 158–161.
13. Скробанский К. К. Родовспоможение и течение беременности и родов в первые 11 месяцев блокады (с июля 1941 г. по май 1942 г.) Сборник работ ленинградского акушерско-гинекологического общества за время войны и блокады/Под ред. проф. К. К. Скробанского. Наркомздрав СССР, Медгиз, 1943. — С. 1–5.
14. Шполянский Г. М. Беременность и авитаминозы. Там же. — С. 25.

WORK OF LENINGRAD OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS
WITHIN GREAT DOMESTIC WAR AND BLOCKADE OF CITY

Tsvetlov Yu. V., Shmidt A. A.



Диссертационный совет Д 215.002.05 утвержден при Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова приказом Высшей аттестационной комиссии от 16.02.2001 г. (до указанного срока был диссертационный совет Д106.03.12.).

ИНФОРМАЦИЯ О ДИССЕРТАЦИОННЫХ РАБОТАХ ПО АКУШЕРСТВУ И ГИНЕКОЛОГИИ, ПРОШЕДШИХ ЗАЩИТУ В ДИССЕРТАЦИОННОМ СОВЕТЕ Д 215.002.05 (ВОЕННО-МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ) В 2001–2002 ГГ.

■ Диссертационному совету разрешено принимать к защите диссертации по специальности 14.00.01. — акушерство и гинекология и 14.00.40 — урология.

За период 2001–2002 гг. Советом были рассмотрены 4 докторские и 15 кандидатских диссертаций. Из них по акушерству и гинекологии: 3 — докторских и 8 — кандидатских диссертаций.

Докторские диссертации

В диссертации Берлева И. В. «Состояние микроэкосистемы влагалища у беременных и ее роль в инфекционной патологии в акушерской практике» на основании комплексного подхода к проблеме впервые дана развернутая характеристика микроэкосистемы влагалища при физиологически протекающей беременности и при дисбиотических процессах. Определены факторы риска развития дисбиозов и установлено, что нарушения микроэкосистемы влагалища являются ведущей причиной инфекционно-воспалительных осложнений в акушерской практике. Впервые экспериментально доказана патогенетическая роль микроорганизмов — возбудителей инфекционно-воспалительных осложнений у беременных при дисбиотических заболеваниях влагалища (бактериальном вагинозе и вагинальном кандидозе).

В результате выполненной работы предложены система мониторинга и диагностический алгоритм за состоянием микроэкосистемы у беременных. Установлены особенности формирования значимых клинических симптомов дисбиотических нарушений, определена диагностическая информативность методов ускоренной диагностики. Разработаны и внедрены методы коррекции дисбиотических нарушений влагалища. Обоснована методика профилактики инфекционно-воспалительных осложнений в период беременности, в родах и послеродовом периоде и представлена схема деконтаминации антисептическими препаратами у беременных с бактериальным вагинозом и генитальным кандидозом.

В диссертации Беженаря В. Ф. «Особенности комплексного воздействия неблагоприятных эколого-профессиональных факторов на репродуктивное здоровье женщин» впервые получены данные, раскрывающие важнейшие механизмы воздействия комплекса факторов радиационной аварии и промышленных химических ксенобиотиков на женский организм. В результате исследования и обобщения результатов комплексного обследования 3339 женщин определены основные механизмы возникновения, клинических проявлений и динамики нарушений репродуктивного здоровья женщин при комплексном воздействии эколого-профессиональных факторов (радиационной аварии, токсического химического производства), и обоснованы основные направления по их диагностике, лечению и профилактике.

Установлено, что закономерности возникновения, развития и особенности нарушений репродуктивного здоровья женщин,

подвергавшихся комплексному воздействию факторов радиационной аварии в отдаленном послеаварийном периоде, зависят от влияния как основных, так и сопутствующих факторов аварии. При этом в клиническом отношении возникающие расстройства репродуктивного здоровья выражаются повышением частоты нарушений менструального цикла по типу гиперменструального синдрома, гиперпластических процессов органов мишеней половой системы, неспецифических хронических воспалительных заболеваний половых органов и дисбиотических заболеваний влагалища, а также патологии беременности, родов и послеродового периода.

Автором показано, что в отдаленном периоде, после воздействия комплекса факторов радиационной аварии, нарушения репродуктивного здоровья женщин проявляются комплексом клинических, гормональных, иммуногенетических и микробиологических изменений, которые в большинстве случаев носят неспецифический характер.

Результаты проведенного в исследовании анализа заболеваемости, а также комплексного клинико-лабораторного обследования женщин-ликвидаторов аварии на ЧАЭС, эвакуированных из радиоактивно-загрязненных зон отселения, жительниц радиоактивно-загрязненных территорий (РЗТ) и оценки радиометрических, иммунных, эндокринных, микробиологических, цитогенетических показателей и психологического статуса через 8–12 лет после аварии доказали, что радиационное воздействие в малых дозах не является единственным ведущим фактором в развитии нарушений репродуктивного здоровья у обследованных контингентов женщин.

Проведенные исследования позволили определить значение нарушений эндокринной, иммунной систем, а также хромосомных aberrаций, возникающих под влиянием комплекса факторов крупномасштабной радиационной катастрофы в развитии нарушений репродуктивного здоровья у женщин, участниц ее ликвидации, и жительниц РЗТ. Полученные данные послужили основанием для формирования групп повышенного риска, выработки тактики динамического наблюдения за участницами ликвидации последствий аварии с системой активного выявления генотоксических эффектов, гинекологической и экстрагенитальной патологии.

В диссертации Татаровой Н. А. «Клинико-морфологические аспекты вынашивания и невынашивания беременности» в результате исследования и обобщения результатов комплексного исследования 819 женщин с невынашиванием беременности и сопоставления клинических, цитоморфологических, гормональных факторов риска

невынашивания беременности установлены основные патогенетические звенья, в 95,1 % влияющие на физиологическое течение беременности. Анализ математического моделирования позволил выделить следующие факторы: оптимальный гормональный и иммунологический фон беременной женщины; пролиферативный потенциал, функциональная активность, степень морфофункциональной дифференцировки, компенсаторные возможности децидуальных клеток и отсутствие инфекционного агента в I триместре беременности. Во II и III триместрах — состояние плаценты и периферической децидуальной оболочки; отсутствие инфекционного агента. Представлена математическая модель продолжительности беременности.

При помощи комплекса классических гистологических и современных гисто- и иммуноцитохимических исследований впервые аргументировано показана динамика и пространственная организация тканей в области взаимодействия плода и матери в условиях физиологической беременности, невынашивания и в эксперименте. Впервые изучен цитогенез децидуальных и других клеток эндометрия при невынашивании беременности и в экспериментальных исследованиях.

Дана морфологическая классификация гибели децидуальных клеток, выявлена роль факторов, инициирующих апоптоз, соотношение апоптоза и некроза децидуальных клеток при физиологической беременности и невынашивании. Впервые проанализированы функциональные, секреторные свойства гранулярных клеток эндометрия при невынашивании беременности. Представлены механизмы ауторегуляции иммунных отношений в месте контакта тканей матери и плода. Установлено, что важным моментом в генезе невынашивания беременности является нарушение цитодифференцировки и супрессорной активности гранулярных клеток эндометрия.

Среди гормональных расстройств, приводящих к самопроизвольному прерыванию беременности, выделены сочетание гиперпролактинемических состояний, гипотиреоза и аутоиммунного тиреоидита. Оценена роль нарушений функции гипофиза и щитовидной железы в патогенезе угрозы прерывания беременности. Сформулированы принципы современной терапии и профилактики гормональных расстройств при невынашивании беременности.

На основании клинико-морфологического мониторинга определены факторы риска невынашивания беременности у женщин с эндокринной патологией, индуцированной беременностью, инфекционно-воспалительными процессами.

Предложена система мониторинга, диагностический и лечебный алгоритм оценки состояния

эндокринного фона, иммунологического фона и компенсаторно-приспособительных реакций плаценты. Разработаны и внедрены методы коррекции гормонального фона при гиперпролактинемических состояниях и гипотиреозе.

Кандидатские диссертации

В диссертации Жемчужиной Т. Ю. «Диагностика, лечение и реабилитация женщин с трубной беременностью, развившейся после вспомогательных репродуктивных технологий» впервые проведен комплексный анализ особенностей клинических проявлений у женщин с трубной беременностью после экстракорпорального оплодотворения и искусственной инсеминации при трубно-перитонеальном бесплодии и у практически здоровых женщин. Полученные данные позволили уточнить и улучшить диагностический процесс при исследовании женщин с внематочной беременностью. Усовершенствованная техника эндовидеохирургического лечения с использованием внутривенного наркоза и послеоперационная реабилитация улучшают качество жизни и показатели репродуктивного здоровья у оперированных женщин.

В диссертации Горбаковой Л. Ш. «Совершенствование лечебно-реабилитационных мероприятий у женщин с гнойно-воспалительными заболеваниями матки и придатков, развившихся на фоне внутриматочных контрацептивов» на основании результатов комплексного обследования и лечения женщин с гнойно-воспалительными заболеваниями матки и придатков, возникших на фоне внутриматочных контрацептивов (ГВЗМП/ВМК) (204 пациентки), выявлены клинко-лабораторные особенности течения данной патологии (полимикробная этиология, быстрое развитие гнойно-деструктивных процессов в матке, придатках матки и области малого таза с выраженным синдромом эндогенной интоксикации). Обоснован дифференцированный подход к выбору тактики лечения больных ГВЗМП/ВМК в зависимости от возраста и клинко-лабораторных данных обследования. Автором уточнены критерии выполнения органосохраняющих операций при гнойно-воспалительных заболеваниях матки и ее придатков. Предложена программа реабилитационных мероприятий с учетом нарушения психологического статуса пациенток, перенесших гнойно-воспалительные заболевания матки и ее придатков на фоне внутриматочной контрацепции. Доказана эффективность разработанной программы обследования и лечения больных ГВЗМП/ВМК в плане сохранения репродуктивной функции.

В диссертации Ать-Тахери Н. А. «Функциональная оценка состояния яичников при нарушениях менструального цикла у девочек подросткового возраста» представлены новые факты о сравнительной диагностической эффективности различных методик оценки функции яичников (ультразвуковое исследование и тесты функциональной диагностики) при обследовании больных с нарушениями менструального цикла (НМЦ).

Установлено, что ультразвуковое исследование в силу высокой информативности, неинвазивности и экономичности с успехом может быть использовано для скринингового обследования девочек подросткового возраста с НМЦ. Доказано, что ультразвуковое исследование обладает преимуществом перед традиционными тестами функциональной диагностики для выявления патологии яичников, а также при динамическом наблюдении за пациентами с НМЦ в возрасте 12–17 лет. Исследована взаимосвязь между эхографической картиной и гормональным фоном. Выявлены особенности данных ультразвукового исследования при гипоестрогении, а также при гиперэстрогении. Исследован ряд медико-социальных факторов риска, достоверно влияющих на формирование нарушений репродуктивного здоровья, в частности нарушений менструальной функции, в пубертатном периоде. В результате исследования определено, что проведение ультразвукового исследования в динамике при лечении больных с НМЦ дает возможность клиницистам выбрать оптимальную в смысле информативности, неинвазивности и экономичности тактику обследования девочек с нарушениями менструальной функции в целях установления патогенеза расстройства и составления программы лечения и адекватно оценить ее эффективность, прогнозирования и реабилитации репродуктивной функции. Предложенные критерии оценки функции яичников позволяют получать диагностическую информацию, которая дает возможность клиницистам выбрать адекватную программу лечения. Кроме того, значительно сокращаются сроки обследования. Использование УЗИ способствует сокращению или полному отказу от проведения инвазивных методик для определения гормонального состояния при первичном обращении пациентов и в динамике наблюдения.

В диссертации Светозаровой И. В. «Объем операции на яичниках и качество жизни женщин» на основании результатов динамического исследования гормональной, менструальной, репродуктивной функций, комплексного изучения соматического и психического состояний женщин до и после различных операций на яичниках (276 пациенток) впервые выявлено, что любое оперативное

вмешательство на яичниках влияет на качество жизни женщин. При этом органосберегающие операции на яичниках имеют более благоприятный характер, чем радикальные. После сопутствующей гистерэктомии у женщин репродуктивного возраста частота нарушения функции оставшегося яичника(ов) и появление новых экстрагенитальных заболеваний существенно выше, чем после операций только на яичниках. Установлено, что самая высокая частота сексуальных дисфункций наступает после тотальной овариоэктомии, а уровень личностной тревоги является одним из факторов, способствующих развитию после операции специфических психогенных сексуальных дисфункций. Существенного различия между размерами и морфофункциональными особенностями правого и левого яичников после односторонней овариоэктомии нет. Ретенционные кисты в резецированном и неоперированном яичниках формируются одинаково часто, при этом после радикальных операций на яичниках частота выявления ретенционных кист выше, чем после органосберегающих. В результате проведенного исследования установлено, что объем оперативного вмешательства на яичниках сопровождается ростом частоты нарушений специфических функций у женщин репродуктивного возраста. Наименьшие изменения в организме женщины отмечены после резекции одного яичника. Доказана необходимость дифференцированного отношения к объему операции на яичниках и сопутствующей гистерэктомии.

В диссертации Ивановой Л. А. «Реабилитация девочек-подростков с синдромом Шерешевского-Тернера» на основе системного подхода исследована динамика физического и полового развития у больных с синдромом Шерешевского-Тернера на фоне заместительной гормональной терапии. Определены особенности физического и полового развития при сочетанных эндокринных нарушениях (гипогонадизм и функциональные нарушения тиреоидной системы) у больных с данной генетической патологией. Выделены симптомы, характерные для поражения тиреоидной системы у пациенток с синдромом Шерешевского-Тернера, которые дают возможность более ранней диагностики патологии щитовидной железы. Научная новизна проведенного исследования заключается в разработке методики диспансерного наблюдения и реабилитации пациенток с синдромом Шерешевского-Тернера в зависимости от возраста и особенностей кариотипа. Установлена высокая частота патологии щитовидной железы, показана зависимость патологии от кариотипа. Показаны особенности пубертатного периода у пациенток с различными вариантами кариотипа. Предложена доступная для клинической практики методика

комплексного обследования состояния тиреоидной системы. Разработаны принципы тактики ведения пациенток с синдромом Шерешевского-Тернера и патологией щитовидной железы. Для практических врачей-гинекологов и эндокринологов предложена схема обследования пациенток с данной генетической патологией. Даны рекомендации по комплексной реабилитации пациенток с синдромом Шерешевского-Тернера и дисфункцией щитовидной железы. Составлена схема проведения заместительной гормональной терапии для пациенток с различными кариотипами синдрома с учетом возраста.

В диссертации Тычковой Л. А. «Совершенствование методов хирургического лечения стрессовой инконтиненции у женщин с пролапсом гениталий» разработана диагностическая методика, позволяющая в каждом конкретном случае выбрать наиболее адекватный хирургический способ коррекции стрессовой инконтиненции (СИ) у женщин с пролапсом гениталий (обследовано 154 пациентки). Проведена клинко-физиологическая оценка различных методов хирургической коррекции СИ у больных с пролапсом гениталий в отдаленном послеоперационном периоде. Установлена эффективность лапароскопической вентрофиксации матки к передней брюшной стенке (модификация операции Долери-Джиллярмо) в сочетании с влагалищными операциями. Система поэтапного обследования пациенток со СИ, включающая данные цистоскопического, рентгенологического и уродинамического исследований, позволяет объективизировать тип недержания мочи и индивидуализировать выбор конкретного варианта хирургического лечения. Разработаны показания и изучены отдаленные результаты после проведения операции лапароскопической лигментопексии матки круглыми связками к апоневрозу передней брюшной стенки, позволяющие рекомендовать ее как операцию выбора при проведении первичного хирургического лечения СИ у женщин с пролапсом гениталий.

В диссертации Борисова А. В. «Роль лапароскопии в диагностике и лечении гнойных воспалительных заболеваний придатков матки, осложненных острым пельвиоперитонитом» в процессе комплексного (клинического, ультразвукового, биохимического, электрофизиологического) обследования 150 пациенток с гнойными воспалительными заболеваниями придатков матки, осложненными острым пельвиоперитонитом и различными клиническими формами гнойного процесса, доказана целесообразность использования лапароскопии для верификации гнойных воспалительных заболеваний придатков матки, осложненных острым пельвиоперитонитом.

Установлено, что лапароскопия позволяет быстро и точно установить характер и распространённость патологического процесса, своевременно определить лечебную тактику, провести дифференциальную диагностику острой хирургической патологией органов брюшной полости. Показано, что у большинства больных с гнойными воспалительными заболеваниями придатков матки, осложнёнными острым пельвиоперитонитом, возможно выполнение хирургического лечения в условиях лапароскопического доступа, а также проведения симультанного оперативного лечения. Разработана техника органосохраняющих операций у больных с гнойными воспалительными заболеваниями придатков матки. Научная новизна исследования заключается в том, что при помощи лапароскопии при гнойных воспалительных заболеваниях придатков матки даже в условиях острого пельвиоперитонита возможно проведение органосохраняющего оперативного лечения, направленного на сохранение репродуктивной функции женщины.

В результате исследования доказана недостаточная информативность неинвазивных методов диагностики гнойных воспалительных заболеваний придатков матки, применяемых в ургентной гинекологии. Предложен алгоритм диагностических и лечебных мероприятий при гнойных воспалительных заболеваниях придатков матки. Доказана необходимость проведения у всех больных диагностической лапароскопии. Установлены показания для хирургического лечения гнойных воспалительных заболеваний придатков матки, осложнённых острым пельвиоперитонитом, в условиях лапароскопического и лапаротомного доступа.

В диссертации Кахиани Е. И. «Клинико-морфометрическая оценка децидуализирующегося эндометрия при невынашивании беременности» впервые проведена комплексная клинико-морфометрическая характеристика децидуализирующегося эндометрия на строго ориентированных по отношению к стенке матки и к месту имплантации плодного яйца гистологических срезах при физиологически протекающей беременности и невынашивании. Определена взаимосвязь между уровнями стероидных половых гормонов и пролактина в сыворотке крови и морфометрическими показателями децидуализирующегося эндометрия.

Установлены и изучены количественные параметры толщины децидуализирующегося эндомет-

рия, среднего количества и диаметра спиральных артерий на единицу площади при физиологически протекающей беременности, угрозе прерывания беременности и начавшемся выкидыше. Установлено, что состояние децидуализирующегося эндометрия задней стенки матки с точки зрения подготовленности к имплантации более благоприятно для дальнейшего формирования маточно-плацентарного кровообращения. Выявлено, что в первую очередь реактивным изменениям подвергаются крупные спиральные артерии; при угрозе прерывания беременности имеет место недостаточная трофобластическая трансформация спиральных артерий. Выявлены закономерные изменения сывороточных уровней стероидных гормонов и пролактина с процессами ангиогенеза в децидуализирующемся эндометрии. Определены прогностические возможности гистологического исследования после самопроизвольного прерывания беременности для планирования последующей беременности.

В результате проведенной работы получены морфометрические параметры толщины децидуализирующегося эндометрия, среднего количества и диаметра спиральных артерий при физиологически протекающей беременности и невынашивании, позволяющие раскрыть неизвестные ранее аспекты механизма невынашивания беременности. Взаимосвязь между сывороточными уровнями прогестерона, эстрадиола, тестостерона и пролактина с морфометрическими показателями децидуализирующегося эндометрия позволяет по уровню гормонов в сыворотке крови судить о закономерных процессах перестройки эндометрия в период имплантации зародыша и плацентации. Предложено проводить морфометрический анализ децидуализирующегося эндометрия после самопроизвольного прерывания беременности с целью оценки дифференцировочного и сосудистого потенциала и планирования последующей беременности.

Таким образом, защищенные диссертационные работы посвящены актуальным проблемам акушерства и гинекологии, выполнены с использованием современных методов исследования, а полученные в них новые данные представляют, несомненно, интерес для науки и практики.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
профессор Ю. В. Цвелев

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 высылаются не будут; 7) источник (и) финансирования в форме грантов, оборудования, лекарств или всего этого вместе.

Объем рукописей. Объем рукописи обзора не должен превышать 25 страниц машинописного текста через 2 интервала, 12 кеглем (включая таблицы, список литературы, подписи к рисункам и резюме на английском языке), поля не менее 25 мм. Нумеруйте страницы последовательно, начиная с титульной. Объем рукописи статьи экспериментального характера не должен превышать 15 страниц машинописного текста; кратких сообщений (писем в редакцию) — 7 страниц; отчетов о конференциях — 3 страниц; рецензий на книги — 3 страниц; лекций для врачей — 15 страниц.

Используйте колонтитул — сокращенный заголовок и нумерация страниц, содержащий не более 40 знаков (считая буквы и промежутки), для помещения сверху 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 «ЖУРНАЛЪ 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.

Эндометриозная 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 эндометриозной 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. Шапелю, 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 БОЛЕЗНЕЙ™» В ОТНОШЕНИИ ФОРМИРОВАНИЯ ПОРТФЕЛЯ ИЗДАНИЯ И РАЗМЕЩЕНИЯ ИНФОРМАЦИОННЫХ МАТЕРИАЛОВ

Дата введения в действие: 1 января 2003 года

Срок действия: постоянно

УТВЕРЖДАЮ

Главный редактор, академик РАМН

Э. К. Айламазян



Генеральный директор ООО «Издательство Н-Л»

В. И. Степченков



Настоящая политика определяет правила формирования портфеля журнала «Журнал акушерства и женских болезней™». Эти правила должны обеспечивать равноправное отношение ко всем, кого они затрагивают: авторам журнальных публикаций, рекламодателям, рецензентам, редакционной коллегии, сотрудникам редакции.

Данная политика принимается в целях обеспечения устойчивого финансового состояния издания, строгого соблюдения ценовой политики в отношении материалов рекламного характера.

Материалом рекламного характера признается распространяемая в любой форме, с помощью любых средств информация о физическом или юридическом лице, товарах, идеях и начина-

ниях (рекламная информация), предназначенная для неопределенного круга лиц, формирующая или поддерживающая интерес к этим физическому, юридическому лицу, товарам, идеям и начинаниям и способствующая реализации товаров, идей и начинаний.

Глава 1. Ст. 2 Федерального закона «О рекламе» от 14.06.1995

Материалы рекламного характера могут быть размещены на страницах издания только на платной основе в соответствии с действующим на данный момент прайс-листом.

Журнал гарантирует равные условия всем фирмам-производителям лекарственных препаратов, медицинского оборудования и изделий медицинского назначения в отношении размещения информационных материалов на своих страницах.

ПОДПИСНОЙ КУПОН

серия «Ex libris «ЖУРНАЛЪ АКУШЕРСТВА И ЖЕНСКИХЪ БОЛѢЗНЕЙ™»

Ф.И.О. _____

Место работы _____

Адрес работы (почтовый индекс, адрес) _____

Рабочий телефон (код города, номер) _____

Прошу оформить подписку на следующие издания:

Название	Цена руб.	Кол-во экз.
Бактериальный вагиноз. <i>Е. Ф. Кира</i>	150,0	
Методические материалы по диагностике, лечению и профилактике наиболее распространенных инфекций, передаваемых половым путем: Науч.-практ. пособие. <i>А. М. Савичева, Е. В. Соколовский, М. Домейка и др.</i>	132,0	
Неотложная помощь при экстремальных состояниях в акушерской практике. 3-е издание, исправл. и доп. <i>Э. К. Айламазян</i>	220,0	
Пrenатальная 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	
Эндометриозная 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. Башмакова, 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 «ЖУРНАЛЪ АКУШЕРСТВА И ЖЕНСКИХЪ БОЛѢЗНЕЙ™»

1. Переведите в адрес редакции «ЖУРНАЛЪ АКУШЕРСТВА И ЖЕНСКИХЪ БОЛѢЗНЕЙ™» соответствующую сумму почтовым переводом: 198152, Санкт-Петербург, Автовская ул., 17 (офис 5А), ООО «Издательство Н-Л».

Назначение перевода: Подписка на книги серии «Ex libris «ЖУРНАЛЪ АКУШЕРСТВА И ЖЕНСКИХЪ БОЛѢЗНЕЙ™» (Буровой М. В.).

2. Заполните купон и вместе с квитанцией почтового перевода перешлите в адрес редакции.

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

ЖУРНАЛЪ АКУШЕРСТВА
и
ЖЕНСКИХЪ БОЛѢЗНЕЙ

Прошу оформить подписку на «Журналъ акушерства и женскихъ болѣзней™» 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 женскихъ болѣзней™» соответствующую сумму почтовым переводом:

198152, Санкт-Петербург, Автовская ул., 17 (офис 5А), ООО «Издательство Н-Л»

Назначение перевода: подписка на «Журналъ акушерства и женскихъ болѣзней™» 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);
- 660 рублей для индивидуальных подписчиков РФ;
- 880 рублей для организаций РФ.

«Журналъ акушерства и женскихъ болѣзней™»

Почтовый адрес: 198152, Санкт-Петербург, Автовская ул., 17, офис 5А

Юридический адрес: 195298, Санкт-Петербург, Косыгина пр., 27, корп. 1

тел./факс: (812) 184-97-51 (50)

e-mail: nl@n-l.ru

<http://www.jowd.ru>

Сведения об издании: Объем 80–140 с., формат А4, периодичность — ежеквартально