

ISSN 1560-4780

ЖУРНАЛЪ АКУШЕРСТВА И ЖЕНСКИХЪ БОЛѢЗНЕЙ

ВЫПУСК 1

ТОМ LI



2002

Первое 5-летие возрожденного «Журнала акушерства и женских болезней»

«Журнал акушерства и женских болезней» был создан и регулярно издавался Санкт-Петербургским акушерско-гинекологическим обществом с января 1887 года. Основанный 115 лет назад крупнейшими представителями отечественного акушерства и гинекологии (в состав первой редколлегии входили А. Я. Крассовский, К. Ф. Славянский, И. И. Смольский), он оказал громадное влияние на развитие медицинской науки и практического здравоохранения, стал настольным пособием и помощником для многих поколений акушеров-гинекологов России. С первых номеров журнала и до 1936 года на его страницах систематически освещались и анализировались важнейшие проблемы акушерства и гинекологии, представлявшие для современников большой научный и практический интерес. Он являлся, по сути, коллективным творчеством выдающихся ученых и прекрасных клиницистов — А. Я. Крассовского, Д. О. Отта, И. П. Лазаревича, Г. Е. Рейна, А. И. Лебедева, В. В. Строганова, А. П. Губарева, Н. Н. Феноменова, В. С. Груздева, К. К. Скробанского, Р. Г. Лурье и многих-многих других.

После 60-летнего перерыва «Журнал акушерства и женских болезней» был вновь учрежден в 1997 году. Его учредителями являются Северо-Западное отделение Российской академии медицин-

ских наук; Санкт-Петербургская ассоциация акушеров-гинекологов; НИИАГ им. Д. О. Отта РАМН; Российская военно-медицинская академия МО РФ; а издателем — Издательство «Н-Л». Возрождение журнала стало реальностью благодаря инициативе, энергии, настойчивости и организаторскому таланту академика РАМН Э. К. Айламазяна, профессора Е. Ф. Кира, профессора М. А. Репиной, профессора Ю. В. Цвелева работе ответственных секретарей (В. Ф. Беженаря, В. М. Бобкова), редакции (И. Г. Родина, В. И. Степченкова, М. В. Буровой) и редакционной коллегии.

Анализируя 5-летнюю деятельность журнала, можно констатировать, что почти во всех регионах России он пользуется у акушеров-гинекологов популярностью и спросом, отражая современные тенденции развития не только гинекологии, акушерства и перинатологии, но и тактики при многих негинекологических заболеваниях у женщин (что отражено в самом названии журнала), поддерживая и сохраняя лучшие традиции наших предшественников и учителей — Петербургской школы акушеров-гинекологов. Это проявляется в общей тематике журнала, систематической публикации статей проблемного и обзорного характера, оригинальных исследований, лекций и исторических материалов. Редколлегия журнала внимательно, терпе-

ливо и доброжелательно работает с авторами, добываясь высокого уровня всех научных публикаций. Журнал, являясь научно-практическим изданием, обобщает и распространяет опыт акушеров-гинекологов, широко публикуя материалы практической направленности.

Среди важнейших проблем, регулярно освещаемых в журнале, большое место принадлежит экологической репродуктологии и перинатальному акушерству. Разнообразные аспекты проблемы влияния экологии и производственных факторов на репродуктивную систему женщины, а также биоэкологической оценки окружающей среды раскрыты в работах Э. К. Айламазяна и его школы (1997—2001), В. Ф. Беженаря (1998, 2000), М. В. Андреевой (2000), О. В. Сивочаловой (2000), О. И. Линевой и соавт. (2000), З. В. Малышевой и соавт. (2000).

Актуальным проблемам организации акушерско-гинекологической помощи в современных условиях, совершенствованию качества специализированной помощи матери и ребенку в России, Санкт-Петербурге и в отдельных регионах страны посвящен ряд публикаций, среди которых — работы М. А. Репиной (1997, 1998, 2000), И. И. Евсюковой и соавт. (1997), Б. Н. Новикова (1998), В. В. Абрамченко и соавт. (1998), Э. К. Айламазяна и соавт. (2000), С. В. Бариковой и Г. Ф. Вестищера (2000),



Г. М. Савельевой и соавт. (2000), В. И. Краснопольского и Л. С. Логутовой (2000), В. И. Кулакова и соавт. (2001).

Крайне важной для акушерско-гинекологической практики остается проблема инфекций, определяющих патологию репродуктивной системы женщины, представляющих реальную угрозу для течения беременности и состояния внутриутробного плода, приводящих к высокой материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. Особенности течения беременности, родов и послеродового периода у женщин с дисбиотическими состояниями влагалища представлены в работах Е. Ф. Кира и соавт. (1999), И. В. Берлева и соавт. (2000) и др. Опубликованные на страницах журнала материалы содержали результаты оригинальных исследований, касающихся бактериального вагиноза (Е. Ф. Кира, 1997; 1998; Е. И. Нездоминова и соавт., 2000), роли хламидий, папилломавирусной инфекции, микоплазм, уреоплазм и дрожжеподобных грибов рода *Candida* (Э. К. Айламазян и соавт., 2000; А. М. Савичева и Н. К. Селимян 2000; С. В. Рищук и соавт., 2000; Г. И. Шаймарданова и соавт., 2001) у беременных и небеременных женщин.

Гинекология 90-х годов характеризуется бурным развитием лапароскопической диагностики и эндовидеохирургических вмешательств при различной патологии женской половой системы. В опубликованных в журнале материалах излагались данные об эффективности эндоскопических операций при различных формах трубного и перитонеального бесплодия, опухолях яичников, эндометриозе и другой гинекологической патологии (Е. Ф. Кира и соавт., 1998; 2001; Г. М. Савельева и соавт., 2001; Л. В. Адамян и соавт., 2001; В. И. Кулаков., 2001; Е. И. Гуло и соавт., 2001, И. Е. Корнеева, 2001). Кроме отдельных публикаций специальный номер журнала был посвящен 100-летию метода лапароскопии, внедренного в практику Д. О. Оттом в 1901 г.

В журнале регулярно публиковались результаты исследований по таким важным проблемам современной гинекологии как диагностика и лечение доброкачественных и злокачественных заболеваний женских половых органов и молочных желез, недержания мочи (В. И. Краснопольский и соавт., 2000), эндометриозной болезни (В. П. Баскаков, 1999), детская гинекология (Ю. А. Гуркин, 2000; Г. Ф. Кутушева, 1999, 2000; У. Р. Хамадьянов и А. Р. Муслимова, 2001).

Различные аспекты онкогинекологии представлены в материалах С. А. Селькова и соавт. (2000); Л. В. Адамян и соавт., (2001); Е. М. Вихляевой (2001); В. И. Кулакова и А. А. Тохиян (2001); О. В. Макарова и соавт. (2001), А. Ф. Урманчевой и Г. Ф. Кутушевой (2001) и др. Повышению эффективности диагностики и лечения дисфункциональных заболеваний молочных желез посвящены работы Ю. В. Цвелева и А. Б. Ильина (1999), Е. Ф. Кира и соавт. (2000), И. А. Солнцевой (2001), Б. Ф. Хурасева и Ю. А. Гуркина (2001), Е. В. Кравченко (2001), современным тенденциям хирургического лечения рака молочной железы — В. Ф. Семизлазова (2000), О. Н. Скрябина и соавт. (2000).

В материалах Г. А. Савицкого и А. Г. Савицкого (1999), С. Н. Буяновой и соавт. (2000), С. Б. Петрова и соавт. (2000), О. В. Шарповой (2000), А. А. Попова и соавт. (2001) и др. отражены как общие проблемы урогинекологии в России, так и оценка эффективности различных методов лечения женщин с пролапсом гениталий, травматическими повреждениями органов мочеполовой системы и пузырно-влагалищными свищами, перспективность малоинвазивных методов лечения стрессового недержания мочи. Принимая во внимание значимость данных проблем для практики, редколлегия журнала наряду с публикацией отдельных статей, вопросам урогинекологии посвятила выпуск специального тематического номера.

В журнале систематически помещались различные материалы, связанные с физиологией и патологией периода перименопаузы, что обусловлено абсолютным и относительным увеличением числа женщин пожилого и старческого возраста (в настоящее время 17,6% россиян находятся в возрасте 60 лет и старше). В связи с прогрессом в получении современных фармакологических препаратов для проведения заместительной гормональной терапии, в журнале регулярно сообщались результаты исследований разных специалистов об эффективности новых лекарственных средств в повышении качества жизни женщин в постменопаузе (В. П. Сметник, 1997; Л. Л. Бобров и соавт., 1997; М. А. Репина, 2001; Д. А. Ниаури и соавт., 2001).

Следует положительно оценить и рубрику «Клинические лекции», где выступали Д. Ф. Костючек (1997), В. П. Баскаков (1998), В. К. Ярославский (1998), Е. Ф. Кира (1999), М. А. Репина (1999), А. Ф. Урманчева и М. М. Бурнина (2000), В. И. Кулаков и Л. В. Адамян (2001) и др.

Редколлегия и редсовет журнала не ограничивались только издательской деятельностью. Под эгидой журнала проведены Всероссийские научные конференции: «Актуальные вопросы инфекций в акушерстве и гинекологии» (1998), «Современные проблемы урогинекологии» (2000).

При поддержке журнала успешно работает Санкт-Петербургская школа акушеров-гинекологов, способствующая повышению квалификации практических врачей по основным проблемам специальности. В рубрике «Библиотека журнала» вышли в свет монографии и методические пособия, пользующиеся спросом у врачей. Своего читателя нашла и открытая в интернете страничка журнала.

«Журнал акушерства и женских болезней» за 5 лет работы шагнул далеко за пределы Севе-

ро-Западного региона, и сегодня география наших подписчиков — вся Россия. О его высоком престиже свидетельствует систематическая публикация в журнале проблемных статей как известных и авторитетных отечественных ученых — Э. К. Айламазяна, В. И. Кулакова, Г. М. Савельевой, Л. В. Адамян, В. И. Краснопольского, Е. М. Вихляевой и др., так и иностранных авторов.

Свою основную задачу редколлегия журнала видит в дальнейшем улучшении медицинской помощи гинекологическим больным, беременным и новорожденным, пропагандируя и способствуя внедрению в практику новых лечебно-диагностических технологий. Сегодня, в год 5-летия возрожденного журнала, всем стало совершенно очевидным одно важное обстоятельство: без своевременной и объективной

информации невозможно решать на современном уровне разнообразные научные и практические проблемы специальности. В связи с этим роль и влияние «Журнала акушерства и женских болезней» будут, несомненно, возрастать. Мы уверены, что и в дальнейшем наш журнал будет радовать своих читателей, принося конкретную помощь в работе акушерам-гинекологам, в первую очередь — практическим врачам.

Заместитель главного редактора
профессор Ю.В. Цвелев

Научно-практический журнал,
основан в 1887 году
в Санкт-Петербурге

Вновь учрежден в 1997 году
при содействии

Санкт-Петербургской
ассоциации акушеров-гинекологов;
НИИ АГ им. Д. О. Отта РАМН;
Российской Военно-медицинской
академии МО РФ;
Северо-Западного отделения
Российской академии медицинских

ТОМ LI
ВЫПУСК 1
Санкт-Петербург
2002



ЖУРНАЛЪ
АКУШЕРСТВА И ЖЕНСКИХ БОЛЕЗНЕЙ

ABSTRACTS

6 Краткие аннотации основных материалов (на англ. языке)

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Э. К. АЙЛАМАЗЯН, А. А. ПОЛЯНИН, И. Ю. КОГАН

10 Особенности оттока венозной крови из головного мозга плода при осложненной беременности

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Л. А. ДАНИЛОВА, В. К. ЯРОСЛАВСКИЙ, О. Б. БАШАРИНА,
Н. А. ЧАЙКА

15 Особенности биохимических показателей крови у женщин с беременностью, осложненной гестозом

Е. А. БУТОВА, Т. В. КАДЦЫНА

19 Особенности течения гестационного периода и родов у женщин с хронической плацентарной недостаточностью и инфекцией

А. А. ПОЛЯНИН, И. Ю. КОГАН

25 Роль предсердного натрийуретического пептида в гемодинамической системе мать-плацента-плод

И. Д. МЕДВИНСКИЙ, В. Н. СЕРОВ, С. Б. ТКАЧЕНКО,
Л. Н. ЮРЧЕНКО, Н. Р. ШАБУНИНА-БАСОК, А. Д. МАЗУРОВ

33 Концепция развития синдрома системного воспалительного ответа на модели гестоза

А. В. ГАГАРИНА, Т. В. КУЗНЕЦОВА, И. Н. ОЖИГАНОВА,
Н. Г. ПАВЛОВА, В. С. БАРАНОВ

40 Особенности течения и исхода беременности при хромосомном мозаицизме, ограниченном плацентой

М. А. РЕПИНА, Н. Ю. КРЫЛОВА, Г. В. МИТЧЕНКО,
Я. А. КОРНИЛОВА

46 Значение системной энзимотерапии в комплексном лечении гнойно-воспалительных образований придатков матки

Е. П. ШАТУНОВА

53 Сравнительные микробиологические исследования у больных с сальпингоофоритами

Н. В. АРТЫМУК, Г. А. УШАКОВА, Г. П. ЗУЕВА

56 Особенности пубертатного периода у девочек от матерей с гипоталамическим синдромом

В. Н. КУСТАРОВ, В. П. ЛЕБЕДЕВ, С. А. СЕДНЕВА

61 Опыт применения транскраниальной электростимуляции при лечении предменструального синдрома

И. Т. РЯБЦЕВА, К. А. ШАПОВАЛОВА

64 Заместительная эстрогенная терапия при синдроме постовариоэктомии

**А. С. ВИШНЕВСКИЙ, Н. Р. САФРОННИКОВА, А. И. НУРМУХАМЕДОВ,
И. Ш. ЮСУПОВА, Н. Б. ИГАМБЕРДИЕВА, А. Ю. КАНДИЛЕТУ**

68 Сравнительная оценка эффективности фитоэстрогенов и натуральных эстрогенов, применяемых в качестве заместительной гормонотерапии у больных климактерическим синдромом

Р. В. ПАВЛОВ, В. А. АКСЕНЕНКО, С. А. СЕЛЬКОВ

74 Продукция цитокинов мононуклеарными клетками, инфильтрирующими эпителиальные опухоли яичников

**Л. М. КАППУШЕВА, Б. И. БАЙСОВА, С. А. АНИСИМОВА,
Ю. А. ГОЛОВА**

78 Значимость трансцервикальной миомэктомии в периоде пре- и постменопаузы

Е. П. ШАТУНОВА

84 Диагностический скрининг характера воспалительных образований придатков матки

КЛИНИЧЕСКИЕ ЛЕКЦИИ

Н. В. ЗЕЛЕНИНА, Г. В. ДОЛГОВ, А. Б. ИЛЬИН

87 Нейроэндокринные нарушения менструального цикла

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

К. В. ШАЛЕПО, Е. В. ШИПИЦИНА, А. М. САВИЧЕВА, М. ДОМЕЙКА

✓95 Обнаружение *Chlamydia trachomatis* в различных клинических материалах урогенитального тракта

**Е. В. ШИПИЦИНА, А. М. САВИЧЕВА, М. А. БАШМАКОВА,
К. В. ШАЛЕПО, М. ДОМЕЙКА**

✓101 Пулирование соскобов эпителия цервикального канала для выявления *Chlamydia trachomatis* методом ПЦР: эффективный диагностический подход к реализации скрининговых и эпидемиологических программ

ОБЗОРЫ

В. П. БАСКАКОВ, Ю. В. ЦВЕЛЕВ, Н. Н. РУХЛЯДА

105 Проблема современной диагностики аденомиоза матки

СТРАНИЧКА ИСТОРИИ

Ю. В. ЦВЕЛЕВ, В. Г. АБАШИН

112 Что нам известно о первых ученых акушерках России?

ВЫ СПРАШИВАЕТЕ

117 К авторам журнальных публикаций

119 Последипломное образование

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

академик РАМН
профессор **Э. К. АЙЛАМАЗЯН** (гл. редактор)
профессор **Е. Ф. КИРА** (первый зам. гл. редактора)
профессор **М. А. РЕПИНА** (зам. гл. редактора)
профессор **Ю. В. ЦВЕЛЕВ** (зам. гл. редактора)
к. м. н. **В. Ф. БЕЖЕНАРЬ** (отв. секретарь)
д. м. н. **В. М. БОБКОВ** (отв. секретарь)
профессор **Т. В. БЕЛЯЕВА**
профессор **Ю. А. ГУРКИН**
профессор **И. И. ЕВСЮКОВА**
чл.-корр. РАМН,
профессор **В. И. КРАСНОПОЛЬСКИЙ**
академик РАМН
профессор **В. И. КУЛАКОВ**
профессор **В. В. ПОТИН**
академик РАМН профессор **Г. М. САВЕЛЬЕВА**
профессор **Г. А. САВИЦКИЙ**
профессор **М. А. ТАРАСОВА**

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

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

РЕДАКЦИЯ:

Генеральный директор ООО «Издательство Н-Л»
В. И. Степченков
Компьютерная верстка **О. Ф. Макаровский**
Корректор **Н. К. Григорьева**
Переводчик **Л. В. Киревичева**
Отдел рекламы и распространения **М. В. Бурова**
(812) 184-9750, (812) 184-9751

АДРЕС РЕДАКЦИИ

198152 Санкт-Петербург,
ул. Автовская, 17, офис 5А
Контактные телефоны:
Главный редактор: (812) 328-1402
Первый зам. гл. редактора: 329-7144
E-mail: nl@n-l.ru
http://www.jowd.ru

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

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

Индекс издания
по каталогу «Роспечать» 38497

© ООО «Издательство Н-Л»

E. K. Ailamazyan, A. A. Polyanin,
I. J. Kogan

Fetal brain venous return in complicated pregnancy

Objective. To estimate the fetal brain venous return in the complicated pregnancy.

Methods. Blood flow waveforms (BFW) in jugular vein (JV) were recorded in 162 fetuses from 13 to 40 weeks of normal gestation and in 63 growth restricted fetuses. Peak velocity in ventricular systole (S), peak velocity in early diastole which corresponds to passive ventricular filling (D), peak velocity in atria contraction with active ventricular filling (A), mean velocity (TAV) were measured and pulsatility index ($PIV=S-A/TAV$), systolic to diastolic ratio (S/D) were calculated.

Results. S, D, A, TAV in growth restricted fetuses were significantly greater and PIV, S/D were significantly lower than in normal fetuses after 36 weeks of gestation.

Conclusions. The results demonstrate that there are neuroprotective reactions of fetal cerebral venous blood flow after 36 weeks of gestation.

L. A. Danilova, V. K. Yaroslavskiy,
O. B. Basharina, N. A. Chayka

The special biochemical measures to women with OPG-gestosis, having an artificial abortion in their anamnesis

The goal of the present work consists in usage of biochemical methods complex, which allow estimating the peculiarities of pregnancy current of women with OPG-gestosis, complicated by artificial abortion in their anamnesis. There were studied 45 pregnant women in the age 21-36 years with OPG-gestosis (20- first-pregnant – the 1-st group) and 25 – repeatedly-pregnant women, who had from 1 to 5 artificial abortions in their anamnesis (the 2-nd group) and 17 women with physiological pregnancy (control group). The intensity of lipid peroxidation was measured by level of a final product – malonic dialdehyde (MDA). Its concentration in erythrocytes and plasma was the highest (25 % and 34% accordingly) at 2-nd group in comparison with control group. In addition, there were lipid the activity reduction of antioxidative system basic component – erythrocytes superoxidodismutase (SOD) 11,8 – 12,74 % at all women with OPG-gestosis. Identical changes were observed relative to methemoglobin level and ammonium concentration in all women with OPG-gestosis (there were rise in 271-296 % and 35% accordingly, in comparison with control group). The rise of endogenous intoxication level correlated with decrease ones in plasma. Concentration of middle and low molecular mass of compounds in erythrocytes was higher in 14 and 9%, and was 13 and 6% lower in plasma accordingly in 1-st and 2-nd groups, in comparison with control. Analysis of data leads to a conclusion that pregnant woman with OPG-gestosis, complicated by artificial abortion in their anamnesis, and had more considerable changes of lipid peroxidation and endogenous intoxication level.

E. A. Butova T. V. Kadtsyna

The peculiarities of the period of pregnancy and labor in women with chronic placental insufficiency and infection

The structure of perinatal and neonatal pathology has a permanent trend of growth of the part of in womb infections. Having a target of studying the peculiarities of pregnancy and labor of women with chronic placental insufficiency and infection, there were chosen 96 women that made up two groups:

- The 1st group (63 pregnant women) – with different infectious pathology (without signs of feto placental insufficiency)
- The 2nd group (33 pregnant women) – with infectious pathology and chronic feto placental insufficiency

The diagnosis of chronic feto placental insufficiency was based upon the data of Ultra-Sound Research, Cardio-Toco Graphics, Ultra Sound Dopplero Graphics and some information that concerned the infant: the length of the body, its weight and its condition according the Apgar scale. The diagnosis of infectious pathology was confirmed by immunological methods of research: immunoferment analysis and analysis of immunofluorescentation. To verify the data of influence of mix-infections on feto placental complex there was made an examination of placenta.

The results of the examination showed that the pregnancy on the infection background, especially in combination with chronic feto placental insufficiency is frequently became complicated with interruption of pregnancy, violation of in womb development and as a result lower index of conditions of health of infants.

This research confirms the necessity of picking out a group of risk because of formation of chronic feto placental insufficiency within pregnant women with infection. This group of risk consists of pregnant women that have in their

anamnesis infection diseases of sexual organs or complications during the previous pregnancies. The precise revelation and healing of infectious inflammation diseases of women's genitals will seriously decrease complications of pregnancy and perinatal sicknesses.

A. A. Polyanin, I. J. Kogan

Role of atrial natriuretic peptide (ANP) in feto-placental and maternal circulation

ANP was measured in maternal cubital vein (M), umbilical vein (UV) and artery (UA) in 39 women at term delivery (23 vaginal, 16 caesarean): 15 - normal pregnancy; 24 pregnancies were complicated by placental insufficiency, 14 - by preeclampsia, 10 - by diabetes mellitus. Blood gases and pH in UA, UV were measured.

M, UA, UV ANP at caesarean section was similar to that in vaginal delivery ($p > 0,05$). In normal and complicated pregnancies, UA ANP was significantly higher than ANP in M and UV. In pregnancies complicated by diabetes mellitus, UV ANP was higher than ANP in UA (21,93 fmol/l and 13,03 fmol/l). In pregnancies complicated by acute placental insufficiency, UV ANP was significantly lower than that in UA in normal pregnancy ($p < 0,001$). There is positive correlation between ANP concentration and pH in UV.

Fetus is capable of ANP production. ANP may be synthesized in the placenta.

Fetal hypoxia appears to be a potent stimulus for elevating of ANP plasma concentration.

I. D. Medvinskiy, V. N. Serov,
S. B. Tkachenko, L. N. Jurchenko,
N. R. Shaburina-Basuk,
A. D. Mazurov

Development conception of systemic inflammatory response on gestosis model

In this work, the results are reported concerning studies of homeostasis in 719 patients-women with pathologically (gestosis) and physiologically continuing pregnancy in gestation dynamics and in 30 women without pregnancy. One analyzes namnestic, clinical and also 154 paraclinical indexes in the following systems: hematological, hemocoagulable, acute stage proteins, immune, endothelial, pro- and anti-oxidative, mother and fetus hemodynamics, gas homeostasis, functional detoxification system. The obtained data allowed consider the analogy between homeostasis change at gestosis and system inflammatory response syndrome (SIRS), form the functional development scheme SIRS during pregnancy with gestation stages verification. Comparing SIRS stages, which we put in estimation of the character of continuing pregnancy, with traditional gestosis criteria has permitted to classify the gestosis gravity degree tacking into account SIRS staginess.

A. V. Gagarina, T. V. Kuznetsova,
I. N. Ozhiganova, N. G. Pavlova,
V. S. Baranov

Peculiarities of pregnancy course and outcome in women with confined placental mosaicism

The pregnancy complications and perinatal outcomes in 12 patients with confined placental mosaicism (CPM) were studied. Among them abnormal high level of MShCG ($> 2\text{MoM}$) was noticed in five patients. Increased resistance in the uterine artery was found at 20 and 36 weeks of pregnancy in women with CPM. Stillbirth was registered in 1/3 of cases; intrauterine growth retardation was detected in j of patients. Morphological signs of the placental insufficiency and villi immaturity were detected in all placentas. Our data reflect a possible negative influence of CPM to the pregnancy outcomes.

M. A. Repina, N. J. Krylova,
G. V. Mitchenko, J. A. Kornilova

One has carried out the systemic enzymatic therapy influence on clinical proceeding purulent-inflammatory adnexal diseases. It was demonstrated that the inclusion of systemic enzymatic therapy preparation <wobenzyme> in the complex cure of piosalpingitis, piosalpingis, tuboovarial abscess, pelvioperitonitis accelerates significantly the recovery process, decreases the frequency of operative intrusions into adnexa, influences positively on vaso-trombotic homeostasis. The economical expediency is noted for prescribing this preparation <wobenzyme>: duration of antibacterial and infusion cure is decreased, therefore expense for dear preparation is reduced, and hospital bed-day is decreased.

E. P. Shatunova

Comparative microbiological investigations in patients with salpingoophoritis

The examination of 100 patients with acute & 413 patients with purulent chronic stages inflammatory diseases of uterine adnexa confirmed different etiology structure. The investigation of adnexal exudation can give the evidence of the possible etiologic role in women with salpingoophoritis. The present data led to use etiotropic drugs in treatment patients with pelvic inflammatory diseases.

N. V. Artyumuk, G. A. Ushakova

Peculiarities of puberty of girls, born by women with neuroendocrine form of hypothalamic syndrome

In this article data were collected about puberty of the girls, born by women with neuroendocrine form of hypothalamic syndrome. The author studied their physical, sexual development, hormonal status, ultrasound investigations of small pelvic. In the course of investigations serious disturbances of puberty were found out in girls, born by women with neuroendocrine form of hypothalamic syndrome, which could lead to the reproductive potential decrease and therefore require the development of treatment and prophylaxis measures.

Attempt of using the transcranial electrostimulation within premenstrual syndrome treatment

It established, that the pathogenetical base of PMS clinical manifestations is B-endorphin and serotonin deficiency; with this occurrence symptom gravity increases as their levels decrease. In this connection transcranial stimulation (TES) use in optimal mode for endorphinergic and serotonergic components of protection cerebral mechanisms activation elaborated in the Institute by I.P. Pavlov. Treatment results have manifested that TES is the high efficiency method of curing PMS without drugs. On the background of TES therapy women noted good spirits, disappearing menstrual pains, disappearing nausea and vomiting, menstrual cycle normalization. This procedure obvious influence on decreasing depression level was noted. The TES treatment is not accompanied by side effects and has the limited sphere of contra-indications, moreover this method is profitable economically and accessible.

I. T. Riabtseva, K. I. Shapovalova

Substitute estrogen therapy at post-varicotomy

The efficiency of preparation Divigel was specified in this work (1 mg of estradiol hemihydrate) within 12 months of use in women with post-varicotomy syndrome. After 6 months all patients-women have demonstrated the trust reduction Cuperman index, FSG level in blood serum and E2 concentration increase. After 6 months the osseous lost inhibition was noted, after 12 months the osseous mass increase was detected.

Divigel therapy tells on positively on blood atherogenic profile.

A. S. Vishnevsky et al.

Comparative estimation of phytoestrogens and natural estrogens efficiency while using as substitute therapy in patients with climacteric syndrome

In comparative aspect the clinical efficiency of "natural" estrogen – 17 – Я – estradiol and phytoestrogens for elimination of climacteric syndrome and age hyperlipoidemia appearing was studied.

Climadinon can be considered as alternative classic substitute therapy preparation for the treatment of vasovegetal disorders within climacteric syndrome. The absence of side effects allows recommend this preparation on the first stage of patients treatment. Should the phytoestrogens effect became weaker, on the second hormonotherapy stage it is possible to obtain the disorders compensation by means of prescribing preparations, containing "natural" estrogens.

R. V. Pavlov, V. A. Aksionenko,
S. A. Selkov

Cytokines production by mononuclear cells, infiltrating the epithelium tumour of ovaries

At auto serum presence one investigated IL1 β , IL2, IL4, IL6 and TNF α production by mononuclear cells, infiltrating epithelium tumor of ovaries in 50 women of the patients by good-quality tumors, 30 patients by boundary tumors and 50 patients by an ovarian carcinoma.

It was established, that IL1 β , TNF α and IL6 production by mononuclear cells, infiltrating epithelium tumour of ovary, grew at malignancy of good-quality tumors and decreased the differentiation degree of cells of ovarian carcinoma. At malignancy of good-quality tumours and decreasing differentiation degree of cells of ovarian carcinoma the decrease of spontaneous and stimulated production of IL2 and stimulated production of IL4 by mononuclear cells, infiltrating epithelium tumour of ovary is revealed.

The received data allow approving the increase of activity of mononuclear fagocytes, infiltrating epithelium tumor of ovarian during tumour progression, and also the decrease of T-cells activity in the 1-st and 2 types of immunity reactions in tumours of this localization.

One of the possible reasons of cell's immunity decrease at a tissue level in ovarian tumour can be increased production of cytokines by mononuclears, closing immunity reactions, in particular IL6.

L. M. Kappusheva, B. I. Bansova,
J. A. Golova

Importance of transcervical myomectomy in pre- & postmenopausal patients.

Evaluation of the importance of hysteroscopic transcervical myomectomy in pre- & postmenopausal patients with submucous myoma.

Mechanical myomectomy was performed mostly in patients with submucous myoma of 0 type, as a single-moment operation, but with a short hospital stay. Electrosurgical myomectomy was preferable in patients with submucous myoma with greater intramural component, smaller in size, localized in difficult to reach areas, where the mechanical technique was impossible. 71,1% of the patients after transcervical myomectomy had positive clinical effect concerning uterine bleeding, and 94,7% of the patients enrolled in the study, could escape the hysterectomy.

E. P. Shatunova

Diagnostic screening character of adnexa inflammatory formations

Cytological and biochemical investigations of adnexa exudation in 120 patients with chronic purulent and in 80 patients with cute serum form of adnexa inflammation. It was established, that pathological types of cytograms and protein metabolism alteration correspond to the inflammatory adnexa process. The performed analysis reflects depth destruct changing and permits to detect peculiarities, inherent to inflammatory process different forms.

Neuroendocrinal disturbances of menstrual cycle

K. V. Shalepo, E. V. Shinityna,
A. N. Savitsheva, M. Domeika

Chlamydia trachomatis detection in different urogenital samples

Contemporary concepts concerning etiology, pathogenesis and therapy principles of neuroendocrinal disturbances are reflected in this lecture.

The results of Chlamydia trachomatis detection in different urogenital samples (vagina, cervix, urethra, urine) are presented in this report. The study was carried out for the period of 1999 to 2000. A total of 397 women and 253 men were examined. Cervical, urethral and vaginal swabs from women, and urethral, first voided urine (FVU) specimens from men were tested.

For diagnosis of Chlamydia, trachomatis the following methods were used: polymerase chain reaction (PCR), direct immunofluorescence test (DIF) and cell culture (CC). In male samples, more often chlamydiae were detected in the urethra (11.6%), more rarely – in the FVU (6%). When female samples were tested, more often C.trachomatis was found in the vagina (18.4%), and less often – in the cervix (14.4) and the urethra (8.8%).

The sensitivity and specificity of the methods used to test urogenital samples were determined. The PCR sensitivity and specificity was shown to be 75 and 100% for C.trachomatis detection in the cervix, 75 and 97.5% - in the female urethra, and 63 and 99% - in the vagina, respectively. The PCR sensitivity and specificity was found to be 78 and 100% in the male urethral specimens and 100 and 99.6% in the FVU, respectively.

The sensitivity of cell culture method used for chlamydiae detection in cervical, female and male urethral samples was low – 33.9, 47.1 and 50% respectively. The CC specificity was 100%.

E. V. Shipitsina, A. M. Savitsheva,
M. A. Bashmakova, K. V. Shalepo,
M. Domeika

Pooling Endocervical Samples for Chlamydia trachomatis Diagnosis by Polymerase Chain Reaction: Cost Saving Strategy for Epidemiological and Screening Studies

The technique of pooling endocervical samples for PCR detection of C.trachomatis was developed and compared with individual testing. The efficiency of pooling strategy was evaluated for its accuracy and cost saving ability. Population prevalence based on pooled data was estimated. 1.500 endocervical samples were tested individually and pooled by 5 (300 pools) and 10 (150 pools) specimens. The sensitivity and specificity of PCR was not affected by pooling either by 5 or by 10 samples. The estimated prevalence was 6.1% (95% CI: 4.5-7.7) and 6.0% (95% CI: 4.3-7.7) for pooling by 5 and 10, respectively. The prevalence of 6.6% determined by individual testing (99 of 1.500) was within 95% CI of the estimated prevalence for pooling by 5 and 10. The used pooling strategy has resulted in 53.3 and 44.0% cost savings, when endocervical samples were pooled by 5 and 10, respectively. Thus, pooling endocervical samples for detection of C.trachomatis is an accurate and cost saving approach for realization of large-scale studies.

V. P. Baskakov, J. V. Tseliov,
N. N. Ruchliada

Problem of the contemporary diagnostics of womb adenomyosis

This article is dedicated to the review of contemporary methods of womb adenomyosis.

Authors have performed the analysis of literature data about diagnostic informationness of various histological verification disease methods and have determined main tendencies of these methods improvement, have discussed perspectives.

J. V. Tseliov, V. G. Abashin

What we know about the first learned midwives of Russia?

"It's not unknown how many evil consequences for those giving birth in the absence of scientists and skillful attendants occur every day?, and it often happens that these poor women in labor are in their torment, and even sinless babies, for the same grandmothers called art, are not only for life with injury to one or the other remain, but life itself is prematurely deprived ..."

P.Z.Kondoidi, 1754

Э. К. АЙЛАМАЗЯН, А. А. ПОЛЯНИН,
И. Ю. КОГАН

НИИ акушерства и гинекологии
им. Д. О. Отта РАМН,
Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет
им. акад. И. П. Павлова,
Санкт-Петербургский государственный
университет, медицинский факультет.

ОСОБЕННОСТИ ОТТОКА ВЕНОЗНОЙ КРОВИ ИЗ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПЛОДА ПРИ ОСЛОЖНЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

Целью исследования явилось изучение оттока венозной крови из головного мозга плода при плацентарной недостаточности.

Для этого методом доплерометрии производилась оценка кровотока во внутренней яремной вене у 162 плодов с 13 по 40 неделю физиологической беременности и у 63 плодов с задержкой внутриутробного развития.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что после 36 недели осложненной беременности имеются облегченные, нейропротективные условия оттока венозной крови из головного мозга плода.

К числу актуальных задач патофизиологии внутриутробного периода относится изучение формирования центральной нервной системы плода. Сведения о возможности функциональной оценки церебральной гемодинамики весьма немногочисленны и представлены в единичных работах. Прежде всего, это касается проблемы мозговой венозной циркуляции как при нормально развивающейся, так и при осложненной беременности. Вместе с этим известно о большой ранимости мозговой гемодинамики во внутриутробном периоде развития плода. В ряде клинических и патофизиологических исследований показано преимущественное нарушение венозного кровообращения в центральной нервной системе во время острой гипоксии и в различные сроки постгипоксического периода. В настоящее время в отечественной и зарубежной литературе отсутствуют данные о закономерностях изменений характера оттока венозной крови из головного мозга плода.

Цель исследования заключалась в изучении показателей кровотока во внутренней яремной вене у плода в течение физиологической беременности и при плацентарной недостаточности.

Метод исследования

С помощью ультразвуковой доплерометрии производили анализ кровотока в яремной вене у 162 плодов с 13 по 40 неделю нор-

мально развивающейся беременности и у 63 плодов с 28 по 40 неделю беременности, осложненной плацентарной недостаточностью и внутриутробной задержкой развития плода. С целью точной визуализации сосудов применяли цветное доплеровское картирование (ALOKA SSD 2000).

Для получения изображения внутренней яремной вены (ЯВ), датчик устанавливали параллельно продольной оси туловища плода на уровне среза сердца. Далее, его перемещали по направлению к головному концу плода. Исследование производили в области визуализации ЯВ в средней части шеи плода (рис. 1).

Спектр кровотока в ЯВ плода имеет форму трехфазной кривой. При этом I пик скорости связан с систолой желудочков, II — соответствует времени их пассивного наполнения в период ранней диастолы, III — характеризует обратный (ретроградный, отрицательный) кровоток в нижней полой вене и соответствует систоле предсердий и активному наполнению желудочков (рис. 2).

Оценку кровотока проводили при помощи количественного и качественного анализа кривых скоростей кровотока (КСК). При этом использовали следующие количественные показатели кровотока: максимальную систолическую скорость кровотока во время сокращения желудочков (А), максимальную диастолическую скорость (В), максимальную



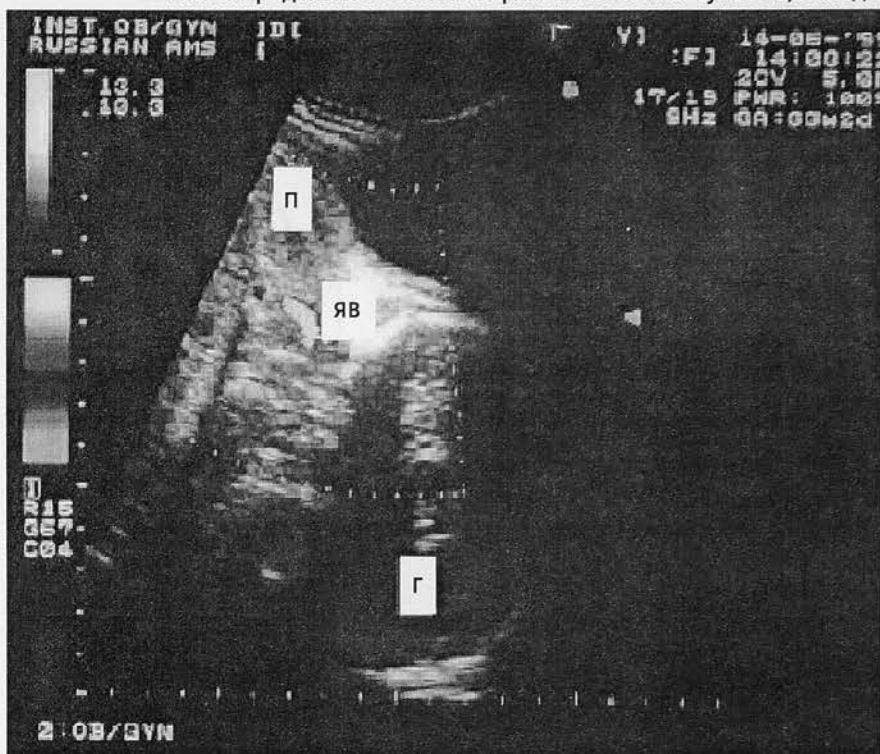
скорость кровотока в период систолы предсердий (С), средней скорости кровотока (М).

При качественном анализе венозного кровообращения использовали пульсационный индекс (ПИВ), который отражает отношение разности максимальной систолической (А) и скорости кровотока во время сокращения предсердий (С) к средней скорости кровотока (М) (ПИВ = $A - C/M$); систоло-диастолическое отношение (СДО = A/B).

Результаты исследования

При нормально развивающейся беременности и при плацентарной недостаточности спектр кровотока во внутренней яремной вене был трехфазным. При этом, у плодов при неосложненной беременности до 32 недель, регистрировался отрицательный кровоток во время сокращения предсердий,

Рис. 1. Продольное сечение верхней половины туловища плода



Условные обозначения: яв – яремная вена; п – позвоночник; г – голова плода

Таблица 1

Величины максимальной систолической, максимальной диастолической скоростей кровотока, скорости кровотока в период сокращения предсердий и средней скорости кровотока во внутренней яремной вене ($M \pm m$)

Срок беременности, нед.	n	A	B	C	M
Неосложненная беременность					
28–32	28	$20,36 \pm 1,2$	$11,25 \pm 0,91$	$-1,47 \pm 0,84$	$10,29 \pm 0,76$
33–36	18	$19,85 \pm 1,79$	$19,09 \pm 0,78$	$2,65 \pm 0,48$	$11,95 \pm 0,92$
37–40	17	$22,45 \pm 1,46$	$12,81 \pm 0,97$	$4,1 \pm 1,31$	$13,59 \pm 0,99$
Плацентарная недостаточность					
28–32	22	$13,86 \pm 0,94^1$	$9,33 \pm 0,72$	$2,25 \pm 0,6^2$	$7,38 \pm 0,77^3$
33–36	20	$17,19 \pm 0,83$	$10,97 \pm 0,82^5$	$4,22 \pm 0,55^4$	$11,65 \pm 0,77$
37–40	21	$45,38 \pm 4,08^6$	$35,79 \pm 3,24^6$	$19,13 \pm 2,38^6$	$34,51 \pm 3,18^6$

Примечание: А – величина максимальной систолической скорости кровотока; В – величина максимальной диастолической скорости кровотока; С – величина скорости кровотока в период сокращения предсердий у плода, М – величина средней скорости кровотока.

¹ $p < 0,001$ по сравнению с величиной максимальной систолической скорости кровотока у плодов в 28–32 недели неосложненной беременности;

² $p < 0,001$ по сравнению с величиной скорости кровотока в период сокращения предсердий у плодов в 28–32 недели неосложненной беременности;

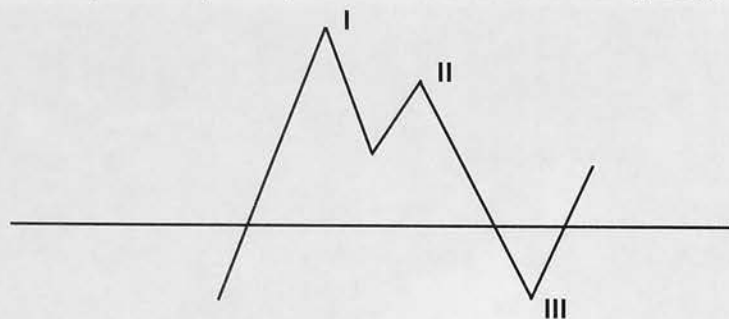
³ $p < 0,01$ по сравнению с величиной средней скорости кровотока в 28–32 недели неосложненной беременности;

⁴ $p < 0,05$ по сравнению с величиной скорости кровотока в период сокращения предсердий у плода в 33–36 недель неосложненной беременности;

⁵ $p < 0,001$ по сравнению с величиной скорости кровотока в период сокращения предсердий у плода в 33–36 недель неосложненной беременности;

⁶ $p < 0,0001$ по сравнению с соответствующими величинами скоростей в 37–40 недель неосложненной беременности.

Рис. 2. Кривая скорости кровотока в нижней полой вене у плода



- I – величина максимальной систолической скорости кровотока,
- II – величина максимальной диастолической скорости кровотока,
- III – величина скорости кровотока в период сокращения предсердий у плода.

Рис. 3. Допплерограмма кровотока во внутренней яремной вене у плода, развивавшегося при неосложненной беременности (30 недель)

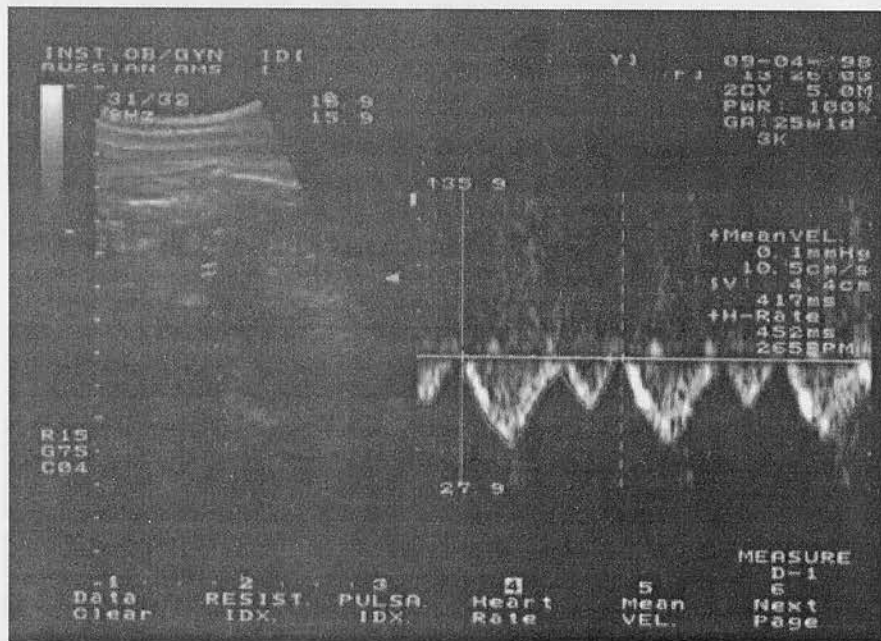
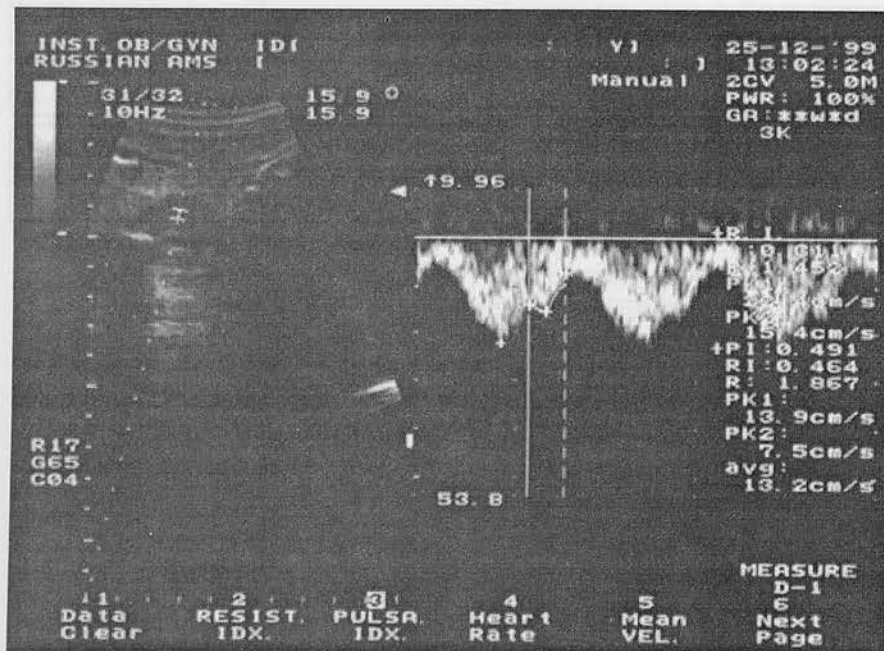


Рис. 4. Допплерограмма кровотока во внутренней яремной вене у плода при плацентарной недостаточности (30 недель)



отражающий движение крови от его сердца (рис.3). После этого срока беременности спектр кровотока в яремной вене был однонаправленным, ортоградным, что свидетельствовало о движении крови у плода к его сердцу в течение всех фаз сердечного цикла. У всех плодов с задержкой внутриутробного развития ортоградный кровоток определялся уже с 28 недели гестации (рис.4).

Величины скоростей кровотока во внутренней яремной вене в течение фаз сердечного цикла плода представлены в таблице 1. Так, согласно приведенным данным, после 37 недели беременности скорость движения крови во внутренней яремной вене у плодов, развивавшихся в условиях хронической плацентарной недостаточности, была достоверно выше, чем при неосложненной беременности. В период с 28 по 36 неделю беременности достоверные отличия были получены только при сравнении величин скоростей кровотока в период сокращения предсердий у плода.

Систола-диастолическое отношение (СДО) кровотока во внутренней яремной вене у плодов с внутриутробной задержкой развития было меньше по сравнению с таковым у плодов, развивавшихся при неосложненной беременности (табл. 2). Это обусловлено относительным возрастанием величины диастолической скорости кровотока.

Динамика изменений пульсационного индекса (ПИВ) в яремной вене представлена на рис. 5. При нормально развивающейся беременности ПИВ в яремной вене у плода снижается. Наибольшие темпы изменений данного показателя были характерны для первой половины внутриутробного развития плода, в которой, как известно, происходит интенсивный процесс размножения и миграции нервных клеток. У плодов, развивавшихся в условиях хронической плацентарной недостаточности пульсационный индекс также имел тенденцию к снижению. При этом

Величины систоло-диастолического отношения (СДО) кровотока в яремной вене у плода ($M \pm m$)

Срок беременности	Группы исследования			
	Норма	ВЗРП I степени	ВЗРП II степени	ВЗРП III степени
28–32	$1,79 \pm 0,11$ $n = 26$	$1,65 \pm 0,18$ $n = 7$	$1,42 \pm 0,1^2$ $n = 7$	$1,56 \pm 0,09$ $n = 8$
33–36	$2,01 \pm 0,13$ $n = 19$	$1,19 \pm 0,03^1$ $n = 7$	$1,81 \pm 0,17^4$ $n = 6$	$1,48 \pm 0,02^{1,3}$ $n = 7$
37–40	$1,84 \pm 0,23$ $n = 17$	$1,59 \pm 0,13$ $n = 7$	$1,31 \pm 0,03^2$ $n = 7$	$1,16 \pm 0,05^{2,4,5}$ $n = 7$

Примечание: ВЗРП – внутриутробная задержка развития плода

¹ $p < 0,001$ по сравнению с нормой;

² $p < 0,05$ по сравнению с нормой;

³ $p < 0,001$ по сравнению с гипотрофией I степени;

⁴ $p < 0,05$ по сравнению с гипотрофией I степени;

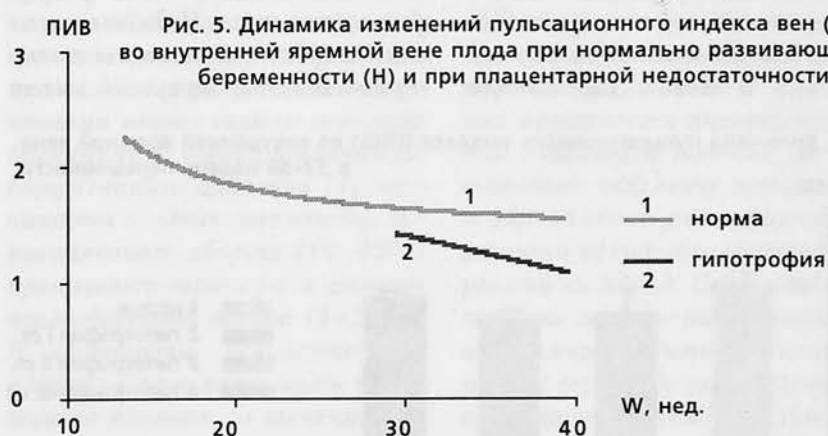
⁵ $p < 0,05$ по сравнению с гипотрофией II степени.

величина ПИВ у данной группы плодов была меньше, чем таковая при неосложненной беременности. Максимальная разница в показателях была выявлена после 36 недели беременности. Действительно, в период с 28 по 32 и с 33 по 36 неделю беременности не было достоверного различия в величинах пульсационного индекса в яремной вене у плодов при нормально развивающейся беременности и при гипотрофии I–III степени (рис. 6, 7). В период с 37 по 40 неделю у плодов с выраженной задержкой развития (II, III степень гипотрофии) ПИВ в яремной вене был достоверно ниже аналогичного показателя у плодов при неосложненной беременности и гипотрофии I степени (рис.8).

Обсуждение результатов исследования

В нашей работе впервые был проведен анализ изменений показателей оттока венозной крови из головного мозга плодов, развивавшихся в условиях плацентарной недостаточности и хронической гипоксии. Было выявлено, что скорость движения крови во внутренней яремной вене у плодов при плацентарной недостаточности отличается от таковой при их нормальном развитии. При этом наибольшие различия в количественных и качественных показателях были обнаружены после 36 недели беременности. В литературе нам не удалось найти сведений, касающихся показателей оттока крови из головного мозга плода человека. Зависимые от гестационного возраста плода изменения показателей оттока крови из головного мозга, по-видимому, определяются постепенным созреванием сосудистой системы мозга и регулирующих механизмов церебрального кровообращения. Полученные в нашем исследовании результаты указывают на защитный, нейропротективный характер изменений оттока крови из головного мозга плодов, развивающихся при плацентарной недостаточности

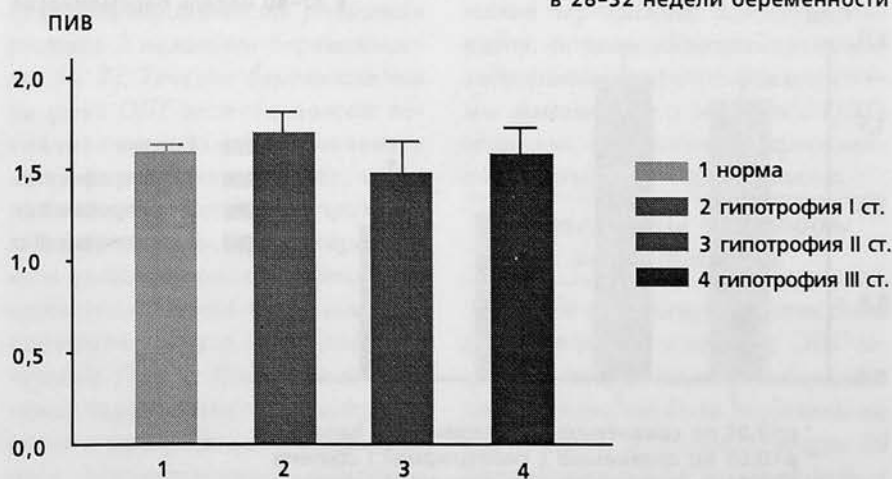
Рис. 5. Динамика изменений пульсационного индекса вен (ПИВ) во внутренней яремной вене плода при нормально развивающейся беременности (Н) и при плацентарной недостаточности (ПН)



$$\text{ПИВ}_в = 1 / (0,76 - 4,22 / W), R^2 = 0,99, p < 0,01$$

$$\text{ПИВ}_ов = 2,42 - 0,03 \times W, R^2 = 0,51, p < 0,05$$

Рис. 6. Величина пульсационного индекса (ПИВ) во внутренней яремной вене в 28–32 недели беременности



после 36 недели беременности. Вместе с этим, до 36 недели гестации (в группах плодов с 28 по 32 и с 33 по 36 недели) не наблюдалось усиления оттока крови во внутренней яремной вене, что может свидетельствовать об отсутствии гемодинамических адаптационных механизмов и большей ранимости мозговой гемодинамики в эти сроки внутриутробного развития.

Известно, что наиболее тяжелой патологией мозга у недоношенных детей являются внутримозговые кровоизлияния, в первую очередь — внутрижелудочковые. Клинические наблюдения и экспериментальные исследования позволяют связать их с незрелостью мозга и его сосудистой системы, и, прежде всего, с особенностями структуры сосудов перивентрикулярной области, а именно — субэпендимального зародышевого (герминативного) слоя, располагающегося, главным образом, над головкой и телом хвостатого

ядра. У человека сосуды перивентрикулярной области являются источником свыше 80% внутрижелудочковых кровоизлияний в период новорожденности [1]. Капиллярная сеть этой зоны представлена конгломератом тонкостенных лакунарных капилляров, ангиобластов, сосудистых тяжей, объединяемых в единую систему во многих участках тонкими канализованными отростками растущих капилляров, проходящих только для плазмы. Составляющие эту систему сосуды практически не имеют развитых соединительнотканых волокон. По структуре стенки артериолы, капилляры и вены, входящие в состав сосудов перивентрикулярной зоны, трудно различимы. При гистологическом исследовании стенки венозных притоков большой мозговой вены, также состоят из одного слоя эндотелия и нежной сети аргирофильных волокон. Подобное строение сосудистой системы в зоне герминативного матрикса имеет

место у плода до 24 недели внутриутробного развития. Затруднение венозного оттока и усиленный приток крови к этой зоне при гипоксии и ацидозе легко приводят к разрыву тонкостенных сосудов и кровоизлиянию. Распространению кровоизлияния в зоне матрикса и поступлению крови в желудочковую систему мозга способствует отсутствие интерстициальной ткани в герминативном матриксе, которая является опорой для сосудов. Субэпендимальный слой глиобластических клеток прогрессивно истончается после 30 недели и почти полностью исчезает к 36 неделе гестации. После этого срока внутрижелудочковые кровоизлияния возникают реже [2, 3].

Полученные нами данные свидетельствуют о постепенной организации в ходе внутриутробного периода реакций мозгового венозного кровообращения в ответ на кислородное голодание. Адаптационные изменения оттока венозной крови из головного мозга в основном сформированы после 36 недели беременности. Поэтому исследование кровотока во внутренней яремной вене представляется достаточно информативным тестом оценки условий оттока крови из головного мозга плода при осложненном течении беременности.

Литература

1. Гармашева Н. Л. Критические периоды развития центральной нервной системы человека в раннем онтогенезе // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. — 1988 — № 6. — Том XCIV. — С. 9–15.
2. Гипоксия плода и новорожденного. Под ред. Студеникина М. Я., Халмана Н. М., Медицина. 1984.
3. Pape K., Wigglesworth J. S. Haemorrhage, ischaemia and the perinatal brain. London. Spastics International Medical Publ. William Heinemann Medical Books, 1979.

Рис. 7. Величина пульсационного индекса (ПИВ) во внутренней яремной вене в 33–36 недель беременности

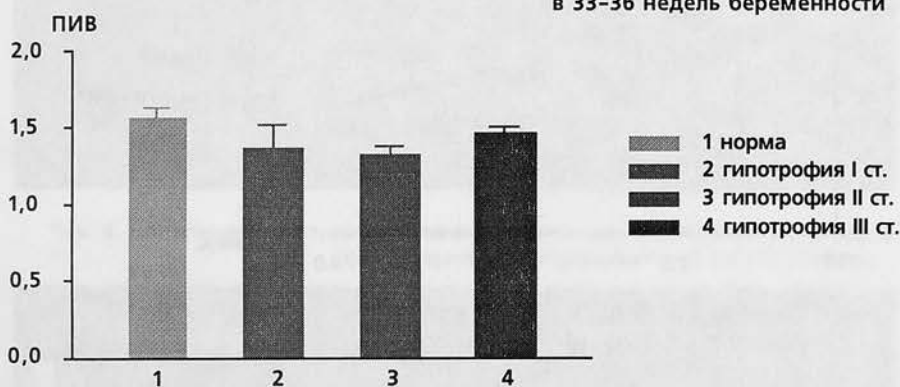
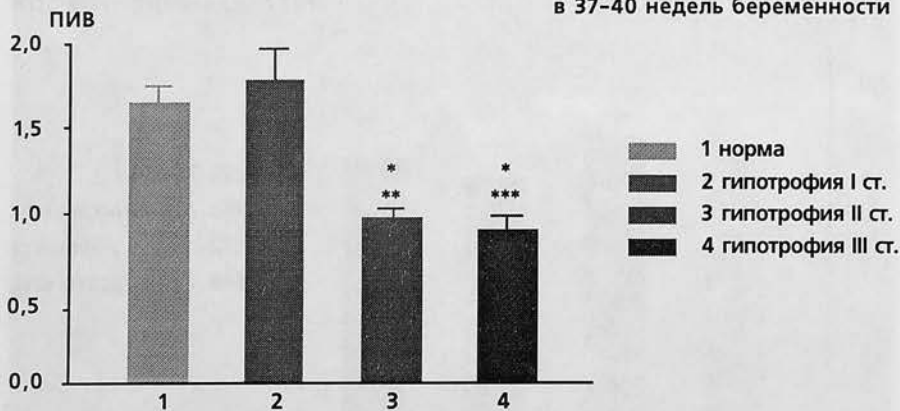


Рис. 8. Величина пульсационного индекса (ПИВ) во внутренней яремной вене в 37–40 недель беременности



* $p < 0,01$ по сравнению с нормальными плодами
 ** $p < 0,05$ по сравнению с гипотрофией I степени
 *** $p < 0,01$ по сравнению с гипотрофией I степени

Л. А. ДАНИЛОВА,
В. К. ЯРОСЛАВСКИЙ,
О. Б. БАШАРИНА, Н. А. ЧАЙКА

Кафедра акушерства и гинекологии,
кафедра биохимии
Санкт-Петербургской государственной
педиатрической медицинской академии.

ОСОБЕННОСТИ БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРОВИ У ЖЕНЩИН С БЕРЕМЕННОСТЬЮ, ОСЛОЖНЕННОЙ ГЕСТОЗОМ

Цель настоящей работы заключалась в изучении показателей перекисного окисления липидов (ПОЛ), антиоксидантной защиты, эндогенной интоксикации и системы гемоглобина у женщин с ОПГ-гестозом, осложненным искусственным абортom в анамнезе. Полученные данные позволяют сделать заключение, что изменения показателей ПОЛ, антиоксидантной защиты, системы гемоглобина и эндогенной интоксикации, у женщин с ОПГ-гестозом, осложненным искусственным абортom в анамнезе и без него, носят однонаправленный характер. Однако, более выраженные изменения показателей ПОЛ и параметров эндогенной интоксикации отмечаются у беременных женщин с ОПГ-гестозом, осложненным искусственным абортom в анамнезе.

Беременность — естественный физиологический процесс, в ходе которого обмен веществ в организме будущей матери существенно перестраивается для реализации генетической программы в осуществлении репродуктивной функции, настраивается на вынашивание плода и рождение ребенка. Многочисленными исследованиями показано, что искусственный аборт является опасным вмешательством для организма матери [4, 13]. Он сопровождается различными осложнениями многих систем женского организма и функциональными нарушениями. Доказано [4], что частота поздних осложнений искусственного аборта (10–35%) превышает таковую в ранний послеабортный период (5–20%). В частности, искусственный аборт может оказывать негативное влияние на течение последующей беременности. После аборта могут возникнуть воспалительные заболевания мочеполовой системы и, в частности, пиелонефрит, который создает большую вероятность развития гестоза 2 половины беременности [4, 7]. Течение беременности на фоне ОПГ-гестоза может заканчиваться самопроизвольным абортom на ранних сроках, недонашиванием, патологией прикрепления плаценты, преждевременным излитием околоплодных вод, слабостью родовой деятельности, кровотечением в послеродовом периоде [7, 13]. Подобные осложнения значительно чаще встречаются у первородящих сотягощенным искусственным абортom

анамнезом [4]. Основной симптомокомплекс при гестозе связан с развитием тканевой гипоксии, которая оказывает неблагоприятное влияние, как на состояние матери, так и на развитие плода [7]. В связи с этим важно учитывать роль системы гемоглобина в обеспечении осложненного ОПГ-гестозом течения беременности. Активация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), наблюдаемая в условиях недостаточного снабжения тканей кислородом, дефицита АТФ и снижения активности антиоксидантной защиты в тканях, может вызывать окисление железа гема и образование метгемоглобина, который не способен транспортировать кислород. Следствием активации свободнорадикальных реакций может быть усиление липидной перекисидации клеточных и субклеточных мембран, липопротеидов плазмы, белков, аминокислот, приводящее к образованию токсичных продуктов обмена [2, 3, 8]. Цель настоящей работы заключается в изучении показателей перекисного окисления липидов, антиоксидантной системы, эндогенной интоксикации и системы гемоглобина у женщин с ОПГ-гестозом, перенесших искусственное прерывание беременности.

Материалы и методы исследования

В ходе настоящей работы было обследовано 45 женщин с ОПГ-гестозом второй половины беременности, которые были разделены на две группы. В 1 группу вошли 20 первобеременных первородящих



женщин в возрасте от 22 до 26 лет, 2 группы составили 25 женщин в возрасте от 21 до 36 лет с беременностью, осложненной искусственным абортom в анамнезе. Контрольную группу составили 17 женщин аналогичного возраста с физиологическим течением беременности без наличия в анамнезе искусственного аборта. Проведенный анализ анамнестических данных показывает, что в 1 группе отягощенный гинекологический анамнез (сальпингоофорит, эрозия шейки матки) имели 9 женщин (45%), 7 обследуемых (33%) страдали вегетососудистой дистонией по гипертоническому типу, у двух больных (10%) в анамнезе наблюдали хронический пиелонефрит. У всех пациенток этой группы выявлен ОПГ-гестоз: легкой степени тяжести — в 67%, средней — в 22% и тяжелой — в 11% случаев. Срочными родами через естественные родовые пути завершилась беременность у 13 пациенток (65%) этой группы, две беременные (11%) были родоразрешены путем операции кесарева сечения. У четырех женщин (20%) этой группы беременность закончилась преждевременными родами на сроке 33–34 недели. При анализе анамнестических данных обследованных 2 группы установлено, что 84% женщин были первородящими и имели от 1 до 4 искусственных абортов, две — готовились ко вторым родам и имели соответственно 3 и 5 искусственных абортов. Отягощенный гинекологический анамнез (сальпингоофорит, кольпит, эрозия шейки матки и др.) выявлен у 9 (36%) пациенток. Хроническим пиелонефритом страдали 10 обследованных (40%). У всех наблюдаемых этой группы выявлен ОПГ-гестоз: легкой степени тяжести — в 54%, средней — в 31% и тяжелой — в 15% случаев. Срочными родами через естественные родовые пути завершилось течение беременности у 13 (52%) пациенток. У 8 (33%) — беременность завершилась преждевременными родами на 34–36 неделе.

Четыре женщины (16%) были родоразрешены операцией кесарева сечения. У всех женщин контрольной группы беременность протекала без осложнений и закончилась срочными родами.

В работе был использован комплекс биохимических методов. Активность ПОЛ оценивали по конечному продукту — малоновому диальдегиду (МДА) в плазме крови по методу Корабейникова Э. Н. [5], в эритроцитах — по методу Суплотова С. И. [14]. Состояние антиоксидантной защиты оценивали по активности эритроцитарной супероксиддисмутазы по методу В. А. Костюк и соавт. [6]. Содержание веществ низкой (Вн) и средней молекулярной массы (Смм) в плазме крови и в эритроцитах проводили по методу Малаховой М. Я. [10]. Концентрацию азота аммиака в плазме крови определяли колориметрическим методом Келлера и соавт. [15]. Уровень метгемоглобина определяли спектрофотометрическим методом по Кушаковскому М. С. [11]. Результаты исследований статистически обрабатывали, вычисляя среднюю арифметическую величину (М), ошибку средней величины (m) и уровень значимости различий средних величин (p) на основании t-критерия Стьюдента для уровня достоверности 95%.

Результаты и обсуждение

Полученные данные свидетельствуют о том, что ОПГ-гестоз у обследованных первобеременных первородящих женщин развился, в основном, на фоне вегетососудистой дистонии по гипертоническому типу и сопутствующих гинекологических заболеваний. Среди беременных женщин с ОПГ-гестозом и наличием искусственного аборта в анамнезе, выявлено большее число больных, страдающих хроническим пиелонефритом. Можно предположить, что искусственный аборт является одним из инициаторов развития хронических заболеваний и, в частности, пиелонефрита, который увеличи-

вает число женщин с перспективным развитием у них во время беременности ОПГ-гестоза. Это соответствует положению о том, что пиелонефрит является довольно частым осложнением искусственного аборта [4].

Полученные нами данные свидетельствуют о существовании, так называемого порочного круга, возникающего в условиях ОПГ-гестоза: тканевая гипоксия приводит к активации ПОЛ, что, в свою очередь, увеличивает образование неактивных производных гемоглобина и приводит к усугублению тканевой гипоксии. При этом более выраженные и достоверные изменения показателей ПОЛ наблюдаются у женщин с ОПГ-гестозом, осложненным искусственным абортom в анамнезе. Наблюдается достоверное увеличение уровня конечного продукта ПОЛ-МДА в плазме и в эритроцитах на 25% и 32% соответственно, по сравнению с контролем (табл. 1). Активация ПОЛ протекает на фоне снижения активности СОД на 11,8–12,74% у женщин с ОПГ-гестозом, по сравнению с контрольной группой (табл. 2). Известно, что СОД катализирует реакцию дисмутации супероксидного радикала, который превращается в кислород и перекись водорода [2]. В норме перекись водорода используется фагоцитами для синтеза гипохлорита, обладающего бактерицидным действием. Неиспользованная в пероксидазных реакциях перекись водорода может диффундировать в другие клетки, которая должна разрушаться под действием каталазы и глутатионпероксидазы. В присутствии ионов двухвалентного железа перекись водорода может разлагаться с образованием гидроксильного радикала (НО), который проявляет чрезвычайную химическую активность и может разрушать практически любую молекулу [2, 3, 17]. В нашей работе показано, что повышение интенсивности ПОЛ на фоне снижения активности СОД отражается в измене-

Показатели перекисного окисления липидов у женщин с беременностью, отягощенной искусственным абортom в анамнезе, (M ± m)

№ пп	Показатели	1 группа	2 группа	Контрольная группа
1.	МДА плазма, мкмоль/л	3,94±0,43	4,30±0,20*	3,45±0,6
2.	МДА эритроциты мкмоль/л	3,59±0,72*	6,03±0,44**	4,55±0,39

* достоверность различий в сравнении с контрольной группой (p < 0,05)

** достоверность различий в сравнении с 1 группой (p < 0,05)

Таблица 2

Содержание метгемоглобина и активность СОД у женщин с беременностью, отягощенной искусственным абортom в анамнезе, (M ± m)

№ пп	Показатели	1 группа	2 группа	Контрольная группа
1.	Метгемоглобин, (% к общему Hb)	4,27 ± 0,62*	4,56 ± 0,58*	1,15 ± 0,07
2.	СОД, мкг/г Hb	163,87 ± 17,43*	162 ± 11,84*	185,71 ± 5,52

* достоверность различий в сравнении с контрольной группой (p < 0,05)

нии степени окисления железа в гемоглобине из Fe^{2+} в Fe^{3+} , что приводит к образованию метгемоглобина, неспособного транспортировать кислород. Однако вые изменения были обнаружены у всех женщин с ОПГ-гестозом при исследовании уровня метгемоглобина: отмечено значительное повышение данного показателя на 271%–296%, по сравнению с контролем (табл. 2).

Тканевая гипоксия, как ведущий фактор осложнений ОПГ-гестоза, приводит к снижению синтеза АТФ, торможению энергoзависимых реакций, усилению реакций катаболизма и повышению концентрации их промежуточных и конечных продуктов [10, 11, 12, 16]. В наших исследованиях отмечаются изменения содержания параметров эндогенной интоксикации у женщин с ОПГ-гестозом — увеличивается содержание Вн и См в эритроцитах и снижается — в плазме. Уровень Вн и См в эритроцитах увеличивается на 14% и 9%, а в плазме отмечается снижение — на 13% и 6%, соответственно, в 1 и 2 группах, по сравнению с контрольной группой (табл. 3). Повышение концентрации Вн и См в эритроцитах может свидетельствовать об их активной сорбции на гликокалексе эритроцитов и, соответственно, приводить к перераспределению общего пула этих соединений. Известно [1], что в сорбции и транспорте Вн и См участвует и основной белок плазмы — альбумин. При ОПГ-гестозе происходит нарушение сорбционной способности этого белка вследствие снижения дисперсии оптического вращения [1]. В случае снижения концентрации Вн и См в плазме и в эритроцитах можно говорить об адаптационных факторах защиты мембран клеток различных тканей от токсического действия и достаточно стабильном состоянии организма [10]. Интересно отметить наблюдаемое в наших исследованиях различие между 1 и 2 группами по

показателям Вн и См в плазме и эритроцитах. Как видно из представленных результатов, более высокий уровень Вн и См в плазме крови у женщин 2 группы по сравнению с 1 группой, сочетается с более низким уровнем данных показателей в эритроцитах. Этот факт подтверждает нарушения способности гликокаликса эритроцитов и альбуминов плазмы сорбировать и транспортировать токсические соединения у женщин с ОПГ-гестозом, осложненным искусственным абортom в анамнезе. Известно, что некоторые продукты обмена (аммиак, активные формы кислорода), могут приводить к модификации белков плазмы крови и мембран эритроцитов [2, 3, 8, 11]. В нашей работе показано повышение концентрации аммиака в плазме крови у женщин с ОПГ-гестозом. Сходные изменения в 1 и 2 группах наблюдаются при исследовании данного показателя: отмечено повышение его концентрации на 35% в плазме крови у женщин

обеих групп, по сравнению с контролем (табл. 3). В настоящее время объяснение токсичности аммиака не ограничивается только его взаимодействием с α -кетоглутаровой кислотой, что приводит к утечке этого важного субстрата из цикла трикарбоновых кислот и снижением продукции АТФ. Показано [11], что свободный аммиак может оказывать модифицирующее действие на белки путем реакции амидирования по карбоксильным группам в остатках глутаминовой и аспарагиновой кислот. Следствием подобных модификаций может быть изменение физико-химических свойств белков, активация аутоиммунных реакций, усиление катаболизма белков тканей.

Полученные нами данные позволяют сделать заключение, что изменения показателей ПОЛ, антиоксидантной защиты, системы гемоглобина и параметров эндогенной интоксикации у женщин с ОПГ-гестозом, осложненным искусственным абортom в анамнезе



Показатели эндогенной интоксикации у женщин с беременностью, отягощенной искусственным абортom в анамнезе ($M \pm m$)

№ пп	Показатели	1 группа	2 группа	Контрольная группа
1.	Вн и Смм в эритроцитах, усл. ед.	127,3±3,47*	121,30±4,19*	111,33±1,92
2.	Вн и Смм в плазме, усл. ед.	66,2±0,49*	71,45±4,23**	75,86±4,13
3.	Аммиак, мкмоль/л	41,01±4,17*	41,79 ± 2,59*	30,93±1,54

* достоверность различий в сравнении с контрольной группой ($p < 0,05$)

** достоверность различий в сравнении с 1 группой ($p < 0,05$)

и без него, носят однонаправленный характер. Однако, более выраженные изменения показателей ПОЛ и параметров эндогенной интоксикации наблюдаются у беременных женщин с ОПГ-гестозом, осложненным искусственным абортom в анамнезе.

Литература

1. Иванов И. И., Рыбалка А. И., Борисенко С. Н. Изменение физико-химических характеристик сывороточного альбумина у больных инфекционными и послеабортными заболеваниями. // *Вопр. Охраны материнства и детства* — 1985. — № 4. — С. 70–71.

2. Владимиров Ю. А., Азизова О. А., Деев А. И. и др. Свободные радикалы в живых системах. // *Итоги науки и техники. Серия «Биофизика»*. — 1991. — Т. 29. — С. 3–250.

3. Владимиров Ю. А. Кальциевые насосы живой клетки //

Соросовский Образовательный журнал. — 1998. — № 3. — С. 20–27.

4. Козлов Л. А., Нигматулина Н. А. Осложнения аборта. // *Казанский мед. журнал*. — 1999. — № 3. — С. 237–240.

5. Коробейников Э. Н. Модификация определения продуктов перекисного окисления липидов в реакции с тиобарбитуровой кислотой. // *Лаб. дело*. — 1989. — № 7. — С. 8–10.

6. Костюк В. А., Потапович А. И., Ковалева Ж. В. Простой и чувствительный метод определения активности СОД, основанный на реакции окисления кверцетина. // *Вопр. мед. химии*. — 1990. — т. 36. — № 2. — С. 89–91.

7. Кулаков В. И., Барашнев Ю. И. Перинатальная патология: истоки и пути снижения. // *Акуш. и гинекол.* — 1994. — № 6. — С. 3–7.

8. Кулинский В. И. Активные формы кислорода и окислительная модификация макромолекул: польза, вред и защита. // *Соросовский образовательный журнал*. — 1999. — № 1. — С. 2–7.

9. Кушаковский М. С. Клинические формы метгемоглобинемии. Л., Медицина, 1968. — 324 С.

10. Малахова М. Я. Лабораторная диагностика эндогенной интоксикации. В кн. *Медицинские лабораторные технологии*. СПб. — Интермедика. — 1999. — С. 618–647.

11. Погодаев К. И. Эпилептология и патохимия мозга (к теории этиологии патогенеза и лечения эпилепсии). — М.: Медицина, — 1986. — 288 с.

12. Савельева Г. М., Сичинава Л. Г. Гипоксические перинатальные повреждения центральной нервной системы и пути их снижения. // *Рос. вестн. перинатол. и педиатр.* — 1995. — Т. 40. — № 3. — С. 19–23.

13. Северов В. Н., Маркин С. А. Полиорганная недостаточность у беременных с гестозом. // *Акуш. и гинекол.* — 1988. — № 9. — С. 67–70.

14. Суплотов С. Н., Баркова Э. И. Суточные и сезонные ритмы перекисей липидов активности супероксиддисмутазы в эритроцитах у жителей средних широт и Крайнего Севера. // *Лаб. дело*. — 1986. — № 8. — С. 459–463.

15. Тодоров Й. Клинические лабораторные исследования в педиатрии. — София, Мед. и Физ., 1968. — 1063 с.

16. Ballmer P. E., Imoberdorf R. Influence of acidosis on protein metabolism. // *Nutrition*. — 1995. — Vol 11. — № 5. — P. 462–468.

17. Deskamps-Latscha B. — Khoba Th. N., Witko-Sarsat V. et al. Oxidative stress and cardiovascular disease in end-stage renal failure. // *Cardiovascular disease in end-stage renal failure / Ed. By Ioscalco J. and London G. M.* — New York Oxford Univer. — siti Press. — 2000. — P. 245–271.

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ГЕСТАЦИОННОГО ПЕРИОДА И РОДОВ У ЖЕНЩИН С ХРОНИЧЕСКОЙ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И ИНФЕКЦИЕЙ

На основании полученных результатов исследования доказано то, что течение беременности на фоне инфекции, особенно в сочетании с хронической фетоплацентарной недостаточностью, часто осложняется угрозой прерывания беременности, нарушением внутриутробного развития, а в результате более низкими показателями состояния здоровья новорожденных. Данное исследование подтверждает необходимость и очевидность выделения группы риска по формированию хронической фетоплацентарной недостаточности у беременных с инфекцией.

В структуре перинатальной и неонатальной патологии отмечается значительное увеличение удельного веса внутриутробных инфекций (ВУИ). По данным разных авторов ВУИ развивается у 27,4–36,6% детей, рожденных живыми, а в структуре смертности новорожденных инфекционная патология занимает 1–3 места, обуславливая от 11 до 45% потерь [1, 5]. Для разных видов вирусных и некоторых бактериальных инфекций (хламидиоз, микоплазмоз, листериоз, лайм-боррелиоз) характерно субклиническое, латентное течение [8, 14], влияние на течение беременности, проявляющееся в угрозе прерывания, развитии позднего гестоза, заболеваниях мочевой системы, самопроизвольных абортах [12, 14].

Среди возбудителей неспецифических урогенитальных инфекций наибольший удельный вес занимают хламидии, уреоплазмы и микоплазмы. Последствием заражения хламидиями становится патология, связанная с нарушением иммунорегуляции воспалительного процесса. С персистенцией измененных форм возбудителя происходит индукция аутоиммунных процессов, ведущих к самопроизвольным выкидышам на ранних стадиях развития эмбриона в 10,9–31,3%, неразвивающейся беременности в 11,1%, к несвоевременному излитию околоплодных вод в 27,27%, послеродовому эндометриту в 5,9% случаев [10]. У женщин, страдающих хламидиозом, от 6 до 70% детей рождаются инфицированными [9].

*В последнее время все большее внимание исследователей привлекают генитальные микоплазмы (*Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealyticum*) как один из факторов развития инфекционной пато-*

*логии в акушерстве [13]. Частота выделения *Ureaplasma urealyticum* у беременных составляет 50–75%, *Mycoplasma hominis* — 20–25% [7]. В результате взаимодействия и обмена антигенами между молликутами и клетками хозяина изменяется антигенный профиль взаимодействующих мембран, как следствие, — индукция различных аутоиммунных процессов [3, 6, 7]. Последнее обстоятельство может явиться причиной спонтанных аборт, мертворождения, преждевременных родов, патологии беременности и плода [6, 11].*

Частота внутриутробного инфицирования при уреоплазмозе составляет 45%, при микоплазмозе — 3–20% [7]. Основным путем внутриутробного инфицирования является восходящий. При этом ведущая роль отводится околоплодным водам. Происходит заражение внутренних полостей плода при заглатывании и аспирации околоплодных вод [1, 3]. Кроме того, заражение плода может происходить и через сосудистое русло. Клинически у таких новорожденных наблюдаются наиболее тяжелые септические формы внутриутробной инфекции [1, 6].

Плод и новорожденный обладают повышенной восприимчивостью к инфекциям, вызванным уреоплазмами и микоплазмами, что связано с физиологическим иммунодефицитом и отсутствием нормальной микрофлоры в момент заражения [1, 6].

В последнее время отмечается тенденция к увеличению частоты выявления микст-инфицирования, при котором может иметь место острая или хроническая инфекция. При смешанной инфекции не исключается синергизм действия возбудителей [4].

При сочетанном инфицировании имеет место несостоятельность иммунного ответа. Персистируя в клетках-мишенях, вирусы могут нарушать их функционально-метаболическое состояние, в частности, фагоцитоз, хемотаксис, секрецию антител, выработку медиаторов иммунного ответа [15]. При этом у пациентов с хламидийной инфекцией, протекающей на фоне активной цитомегаловирусной, герпетической инфекции, в 5 раз чаще, чем при моноинфекции, наблюдается затяжное течение и формирование хронического процесса [2]. Нужно отметить, что в литературе практически отсутствуют данные о влиянии микст-инфекции на течение гестационного процесса, исходы беременности, состояние здоровья новорожденного. Следовательно, изучение данного вопроса, а также разработка и оценка эффективных схем лечения, программ первичной профилактики являются актуальными в современном акушерстве.

Цель исследования

Изучить особенности течения беременности, родов у женщин с хронической плацентарной недостаточностью и инфекцией.

Материал и методы исследования

Проведен анализ течения беременности и родов у 96 женщин. Отбор пациенток осуществлялся на базе кафедры акушерства и гинекологии № 1 Омской государственной медицинской академии. Все пациентки были разделены на 2 группы. Первую группу составили 63 беременные с различной инфекционной патологией без признаков хронической фетоплацентарной недостаточности (ХФПН), вторую — 33 беременные с инфекционной патологией и хронической фетоплацентарной недостаточностью.

Диагноз ХФПН устанавливался на основании комплексного динамического обследования. Основными критериями при поста-

новке диагноза являлись: отставание роста плода по данным ультразвуковой биометрии на 2 недели и более, снижение фето- и маточно-плацентарного кровотока при доплерометрии, наличие признаков внутриутробного страдания при кардиотокографии. Диагноз инфекционной патологии был подтвержден иммуноферментными методами (ИФА) исследования: определение титра специфических антител к хламидиям, ЦМВ, герпес-вирусу (ВПГ-2), а также определение уреоплазменных, микоплазменных антигенов с помощью РИФ.

Для проведения ИФА использовались тест-системы, выпускаемые НИИЭМ им. Гамалеи (г. Москва), ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирская область), фирмой «Labsystems» (Финляндия), ЗАО «Лабдиагностика» (г. Москва). Результаты исследования выражали в иммуноферментных единицах (EIU) при использовании финских тест-систем и в титрах IgG при использовании отечественных тест-систем. Постановка реакции проводилась согласно прилагаемой к каждому набору инструкции с обязательным контролем стандартных позитивных и негативных результатов. Учет осуществлялся на ридерах при длине волны 492 нм и 405 нм в зависимости от наборов.

Подтверждением активного течения хламидийной инфекции являлось определение титра IgM, увеличение IgG EIU на 20 ЕД при исследовании парных сывороток. Об активном течении ЦМВИ свидетельствовало определение IgM, увеличение IgG EIU на 20 ЕД (при использовании тест-системы фирмы «Labsystems» (Финляндия)) или нарастание титра IgG в 4 раза (при использовании отечественных тест-систем), наличие низкоавидных антител. При высокой концентрации IgG антитела IgM могут не определяться, что не исключает острую инфекцию. В данном случае диагностическое значение приобретает определение индекса авидности, ДНК и/или антигенов ЦМВ [2]. Об актив-

ном течении герпетической инфекции свидетельствовало определение IgM, нарастание титра IgG в 4 раза, наличие низкоавидных антител. Обнаружение положительных результатов РИФ свидетельствовало о наличии уреоплазменной или микоплазменной инфекции.

Для оценки состояния плода были использованы биофизические методы: ультразвуковое исследование, кардиотокография, ультразвуковая доплерография; при рождении — оценка показателей массы, длины тела, состояние новорожденного по шкале Апгар. Для верификации данных о влиянии микст-инфекции на фетоплацентарный комплекс проведено морфологическое исследование последа. Статистическую обработку материала проводили общепринятыми методами вариационной статистики.

Результаты исследования и их обсуждение

При изучении возрастного состава беременных установлено, что большинство женщин первой группы — 59 человек (93,6±3,1%) и второй группы — 32 (96,9±3,0%) были моложе 30 лет. В обеих группах у женщин до беременности часто отмечались воспалительные заболевания женских половых органов, а именно, эктопия шейки матки (31,7±5,9%; 39,4±8,5% — в первой и второй группах соответственно), хронический сальпингоофорит (11,1±8,4%; 15,15±6,2% — в первой и второй группах соответственно). До беременности у пациенток первой группы хламидийная инфекция была выявлена в 3 случаях (4,8±2,7%), вирусная герпетическая инфекция в 1 случае (1,6±1,6%), ЦМВИ — в 1 случае (1,6±1,6%); во второй группе в 1 случае была выявлена хламидийная инфекция, что составило 3,0±2,9%. Данных о проводимом лечении выявленных инфекций не имеется, что свидетельствует о неподготовленности женского населения к беременности.

Акушерский анамнез обследованных женщин (М±м)

Прерывание беременности		1 группа (n=63)		2 группа (n=33)	
		Абс. число	%	Абс. число	%
Аборт по медицинским показаниям		20	31,7±5,9	11	33,3±8,2
Самопроизвольный выкидыш	1 триместр	7	11,1±3,95	1	3,03±2,9
	2 триместр	1	1,58±1,58	—	—

При анализе характера репродуктивной функции установлено, что 55,6±6,2% пациенток первой группы и 48,5±8,6% — второй — были повторно беременными и у них отмечены осложнения гестационного периода, представленные в таблице 1.

Полученные данные согласуются с литературными [1, 6, 7] и подтверждают несомненную роль инфекции в невынашивании беременности.

Учитывая наличие инфекционных заболеваний гениталий, осложнения предыдущих беременностей, неподготовленность к вновь планируемой беременности у пациенток обследованных групп, нами был проанализирован спектр возбудителей инфекций в этих группах, данные о которых представлены на рис. 1.

При анализе спектра возбудителей инфекционных заболеваний гениталий у обследованных женщин преобладающее число хламидийной инфекции, которая составила в первой группе 96,8±2,2%, а во второй — 87,9±5,7%. ЦМВИ была представлена 79,4±5,1% в первой группе и 81,1±6,7% во второй. Герпетическая инфекция в первой группе была отмечена в 53,9±6,3%, во второй группе — 57,6±8,6%. Уреаплазменная инфекция была выявлена в 3,2±2,2% в первой группе и в 3,03±2,9% во второй. Инфицирование микоплазмами в первой группе составило 3,2±2,2%, во второй — 9,1±5,0%.

При рассмотрении активности инфекционных заболеваний гениталий у беременных первой и второй группы отмечено достоверное преобладание активного течения над хроническим (табл. 2).

Рис. 1. Спектр возбудителей инфекционных заболеваний гениталий у обследованных женщин первой и второй группы

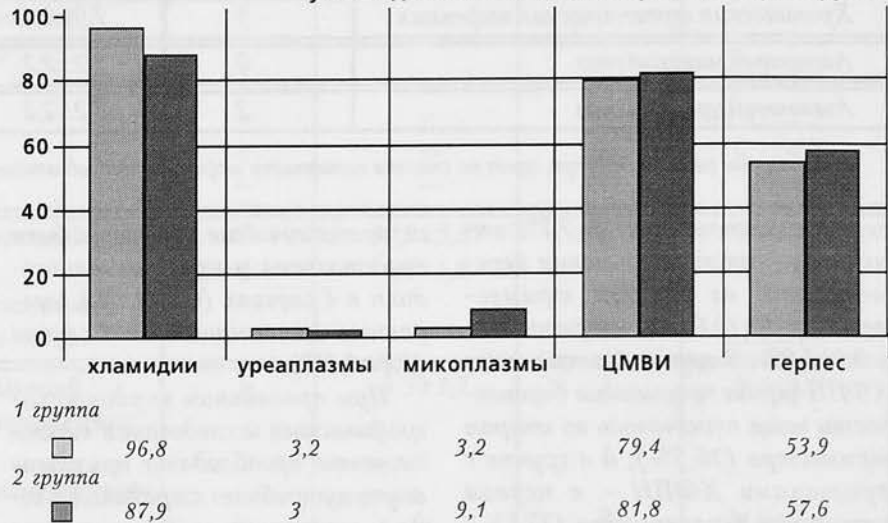
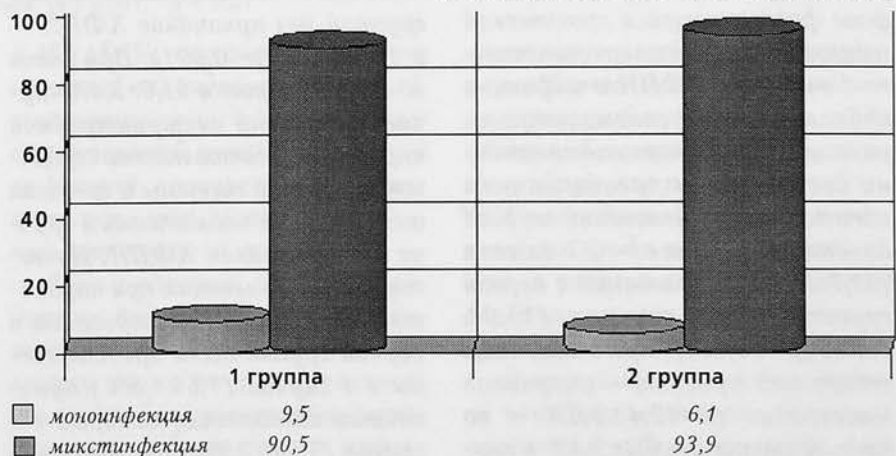


Рис. 2. Частота выявления моноинфицирования и микстинфицирования у беременных первой и второй группы



У беременных в большинстве случаев отмечалось микст-инфицирование: в первой группе — в 90,5±3,7%, во второй группе — 93,9±4,2%, а моноинфицирование наблюдалась в 9,5±3,7% в первой группе и в 6,1±4,2% — во второй группе (рис. 2). Данное обстоятельство может свидетельствовать о более частом формировании ХФПН на фоне бактериально-вирусных ассоциаций.

Все пациентки имели осложнения во время настоящей беременности. Отмечена высокая частота угрозы прерывания беременности. В первой группе беременных с инфекцией без признаков ХФПН в первом триместре у 23,8±5,4% отмечалась угроза прерывания беременности, во втором триместре — у 36,5±6,1%, в третьем — у 6,3±3,1%. Во второй группе беременных с инфекцией и ХФПН: в

Степень активности инфекционных заболеваний (M±m)

Заболевания	1 группа (n=63)		2 группа (n=33)	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Активный хламидиоз	40	63,5±6,1*	19	57,6±8,6**
Хронический хламидиоз	21	33,3±5,9*	10	30,3±7,9**
Активная ЦМВИ	26	41,3±6,2	14	42,4±8,6
Хроническая ЦМВИ	24	38,1±6,1	13	39,4±8,5
Активная герпетическая инфекция	29	46,0±6,3*	14	42,4±8,6*
Хроническая герпетическая инфекция	5	7,9±3,4*	5	15,1±6,2*
Активный микоплазмоз	2	3,2±2,2	3	9,1±5,0
Активный уреоплазмоз	2	3,2±2,2	1	3,03±2,9

Достоверные различия внутри групп по степени активности инфекционных заболеваний * $p < 0,001$, ** $p < 0,05$

первом триместре у 27,3±7,7% отмечалась угроза прерывания беременности, во втором триместре — у 18,2±6,7%, в третьем — у 9,1±5,0%. В группе без признаков ХФПН угроза прерывания беременности чаще отмечалась во втором триместре (36,5%), а в группе с признаками ХФПН — в первом триместре беременности (27,3%), что свидетельствует о более агрессивном влиянии инфекции на фоне формирующейся хронической плацентарной недостаточности.

Сочетание ХФПН и инфекции неблагоприятно сказывается на развитии плода, что подтверждено достоверным преобладанием патологических изменений по УЗИ во второй группе — 23 случая (69,7±7,9%) в сравнении с первой группой — 10 случаев (15,9±4,6%) ($p < 0,001$). При этом, чаще отмечался признак — умеренное многоводие (в 42,4±8,6% — во второй группе и в 6,3±3,1% в первой группе) ($p < 0,001$). В группе с ХФПН и инфекцией в 3 случаях (9,1±5,0%) было отмечено раннее созревание плаценты, в 2 случаях (6,1±4,2%) — утолщение плаценты, в 1 случае (3,0±2,9%) — ЗВУР, в 1 случае (3,0±2,9%) — укорочение бедренных костей и отек подкожно-жировой клетчатки плода, в 1 случае (3,0±2,9%) — кисты пуповины, что не встречалось в группе с инфекцией без признаков ХФПН. В первой груп-

пе патологические изменения были представлены: умеренным многоводием в 4 случаях (6,3±3,1%), умеренным маловодием — в 1 случае (1,6±1,6%).

При проведении кардиотокографического исследования также отмечено преобладание признаков внутриутробного страдания плода у женщин второй группы при сочетании ХФПН и инфекции — 66,6±8,2%, по сравнению с первой группой без признаков ХФПН — в 1,6±1,6% ($p < 0,001$). При этом во второй группе в 63,6±8,4% случаев отмечено внутриутробное нарушение реактивности сердечно-сосудистой системы и гипоксия плода, что не наблюдалось в группе без признаков ХФПН. Патологические изменения при кардиотокографическом исследовании в первой группе были представлены в 1 случае (1,6±1,6%) пуповинным комплексом, который в 1 случае (3,03±2,9%) определили и во второй группе.

При анализе результатов ультразвуковой доплерографии отмечены признаки внутриутробного страдания плода только у обследованных беременных второй группы, а именно: снижение маточно-плацентарного кровотока в 1 случае (3,0±2,9%), нарушение плацентарного кровотока 1Б в 8 случаях (24,2±7,4%), пуповинный комплекс в 1 случае (3,0±2,9%); в 3 случаях (9,1±5,0%) патологические

изменения отсутствовали. В первой группе во всех случаях проведенного исследования — 6 (9,5±3,7%) патологии не выявлено.

Лечение во время беременности было проведено только в 9,1% у женщин второй группы, в 11,1% у женщин первой группы. В первой группе лечение проводилось эритромицином и ровамицином. Во второй группе во всех 3 случаях проведено лечение эритромицином. После лечения повторных лабораторных исследований не проводилось. Это говорит о недостаточности проводимых лечебных мероприятий среди беременных с инфекционной патологией.

Пациентки обеих групп были родоразрешены в срок (38–41 неделя). Родоразрешение через естественные родовые пути в первой группе было в 50 случаях (79,4±5,1%), операция кесарева сечения проведена у 13 пациенток (20,6±5,1%). Показания со стороны плода к оперативному родоразрешению в виду прогрессирующей гипоксии плода отмечены в 1 случае, в остальных — имели место: слабость родовой деятельности (9,5±3,7%), преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (6,3±3,1%), матка Кювелера (1,6±1,6%), ДВС-синдром (1,6±1,6%). Родоразрешение через естественные родовые пути во второй группе отмечено

Инструментальные методы исследования (УЗИ, КТГ, УЗДГ) (M±m)

Исследование	Показатели	1 группа (n=63)		2 группа (n=33)	
		Абс. число	%	Абс. число	%
УЗИ	Без патологических изменений	43	68,2±5,8	6	18,2±6,7
	С патологическими изменениями:	10	15,9±4,6	23	69,7±7,9*
	Раннее созревание плаценты	—	—	3	9,1±5,0
	Умеренное многоводие	4	6,3±3,1	14	42,4±8,6*
	Умеренное маловодие	1	1,6±1,6	1	3,03±2,9
	Гипертонус матки	4	6,3±3,1	—	—
	Пиелоэктазии в почках плода	1	1,6±1,6	—	—
	Укорочение бедренных костей, отек подкожно-жировой клетчатки плода	—	—	1	3,03±2,9
	ЗВУР	—	—	1	3,03±2,9
	Утолщение плаценты	—	—	2	6,1±4,2
	Кисты пуповины	—	—	1	—
	КТГ	Без патологических изменений	19	30,2±5,8**	3
Пуповинный комплекс		1	1,6±1,6	1	3,03±2,9
Нарушение реактивности сердечно-сосудистой системы плода		—	—	21	63,6±8,4
УЗДГ	Без патологических изменений	6	9,5±3,7	3	9,1±5,0
	Снижение маточно-плацентарного кровотока	—	—	1	—
	Нарушение маточно-плацентарного кровотока 1 Б	—	—	8	24,2±7,4
	Пуповинный комплекс	—	—	1	3,03±2,9

Достоверные различия с группой сравнения * $p < 0,001$, ** $p < 0,01$

в 26 случаях (78,8±7,1%), операция кесарева сечения проведена у 7 пациенток (21,2±7,1%), во всех случаях показанием к оперативному родоразрешению послужила прогрессирующая гипоксия в родах.

Данные, полученные при морфологическом исследовании последов, также свидетельствуют о роли инфекционного фактора в этиологии структурных изменений последа. Признаки ХФПН, воспалительные изменения в плаценте (лимфоцитарный очаговый хориоамнионит, серозно-гнойный плацентит, серозно-гнойный децидуит), выраженные фиброзные изменения, кальцинаты в плаценте значительно чаще встречались в случае сочетания ХФПН и инфекции (табл. 4).

Новорожденные, родившиеся от пациенток первой группы, были оценены по шкале Апгар менее 7 баллов в 36,5±6,1%, второй группы —

в 45,4±8,6%, что было обусловлено активной хламидийной инфекцией, сочетанием хламидийной инфекции с герпетической, цитомегаловирусной инфекцией, наличием морфофункциональной незрелости новорожденного, меконияльной аспирацией.

Таким образом, данное исследование подтверждает необходимость и очевидность выделения группы риска по формированию хронической плацентарной недостаточности у беременных с инфекцией. Данную группу риска составляют беременные с наличием в анамнезе инфекционных заболеваний гениталий, с осложнениями во время предыдущих беременностей (невываивание, хроническая плацентарная недостаточность, гипоксия и гипотрофия плода, аномалии развития плода и перинатальные потери).

Течение беременности на фоне инфекции, особенно в сочетании с хронической недостаточностью

часто осложняется угрозой прерывания беременности, нарушением внутриутробного развития плода (задержка внутриутробного развития, нарушение реактивности сердечно-сосудистой системы плода, гипоксия плода, пороки развития), что, в результате, проявляется более низкими показателями оценки состояния здоровья новорожденных.

В настоящее время отмечается неподготовленность женского населения к беременности, что подтверждается низким уровнем обследования и лечения до беременности, а также отсутствием данного обследования во время беременности. Объективную диагностику активности инфекционного процесса затрудняет отсутствие повторных исследований титра специфических иммуноглобулинов, индекса авидности, что в свою очередь приводит к отсутствию должной терапии во время беременности.

Морфологическая характеристика последа ($M \pm m$)

Характеристики	1 группа (n=63)		2 группа (n=33)	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Белые инфаркты плаценты	6	9,5±3,7	7	21,2±7,1
Компенсаторные изменения	9	14,3±4,4	2	6,1±4,2
Дистрофические, дисциркуляторные изменения	10	15,9±4,6	8	24,2±7,4
Лимфоцитарный очаговый хориоамнионит	—	—	2	6,1±4,2
Серозно-гнойный децидуит	—	—	2	6,1±4,2
Базальный децидуит	—	—	1	3,0±2,9
Очаговый гнойный интервеллезит	1	1,6±1,6	—	—
Выраженные фиброзные изменения, кальцинаты	—	—	1	3,0±2,9
Серозно-гнойный плацентит	—	—	1	3,0±2,9
Очаговые кровоизлияния	—	—	1	3,0±2,9
Инфильтрация Гр «+» кокками	2	3,2±2,2	—	—
Без патологических изменений	5	7,9±3,4	2	6,1±4,2

Значимым для снижения осложнений гестационного процесса, перинатальной заболеваемости будет более тщательное выявление и лечение инфекционно-воспалительных заболеваний женской половой системы до беременности, ранняя и адекватная диагностика и своевременное лечение инфекционной патологии во время гестации.

Необходимо отметить, что при наличии инфекционной патологии у беременных только в 34,4% отмечено формирование хронической фетоплацентарной недостаточности. Данное обстоятельство может быть связано с наличием у данной группы женщин недостаточности иммунной регуляции и функционального состояния фетоплацентарного комплекса. Изучение данного вопроса является целью дальнейших исследований.

Литература

- Гуртовой Б. Л., Анкирская А. С., Ванько Л. В., Бубнова Н. И. Внутриутробные бактериальные и вирусные инфекции плода и новорожденного // Акушерство и гинекология. — 1994. № 4. — С. 20–26.
- Долгих Т. И., Актуальные оппортунистические инфекции: Дис. ... докт. мед. наук. — Омск, 2000. — 258 с.
- Козлова В. И., Пухнер А. Ф. Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий / Руководство для врача. — М.: Информационно-издательский дом «Филинь», — 1997. — 536 с.
- Михайленко А. А., Покровский В. И. Вторичная иммунная недостаточность // Терапевт. Арх. — 1998. № 11. — С. 5–9.
- Мурашко Л. Е., Бадоева Ф. С., Асымбекова Г. У., Павлович С. В. Перинатальные исходы при хронической плацентарной недостаточности // Акушерство и гинекология. — 1996. № 4. — С. 43–45.
- Прозоровский С. В., Раковская И. В., Вульфович Ю. В. Медицинская микоплазмология. — М.: Медицина. — 1995. — 287 с.
- Сидорова И. С., Черниенко И. Н. Внутриутробные инфекции: хламидиоз, микоплазмоз, герпес, цитомегалия // Рос. Вестн. Перинатологии и педиатрии. — 1998. № 3. — С. 7–13.
- Симакова М. Г., Смирнова В. С., Дурова А. А., Овечко-Филлипова Л. Н. Клиника, диагностика и лечение внутриутробной инфекции // Акушерство и гинекология. — 1995. № 4. — С. 7–9.
- Тареева Т. Г. Перинатальные аспекты смешанной урогенитальной инфекции: Автореф. Дис. ... докт. мед. наук. — М., 2000. — 46 с.
- Фомичева Е. Н., Зарубина Е. Н., Минаев В. И., Ильина Н. Д., Старцева Н. В. Состояние фето-плацентарного комплекса при хламидийной инфекции // Акушерство и гинекология. — 1998. № 6. — С. 28–30.
- Alanen A / Polymerase chain reaction in the defecation of microbes in amniotic fluid. Ann. Med. — 1998 (June). — Vol. 30. — № 3. — P. 288–295.
- Corey Z. // The Herpes Viruses, vol. 4 / Ed. 2 B. Roizman, C. Lopes. — New York, 1986. — P. 1–36.
- Cowchock S. Prevention of fetal death in the antiphospholipid antibody syndrome // Lupus, 1996, 5, 5 (Oct) P. 467–472.
- Guidelines for management of pregnant Women with infections at delivery and care of their newborns // Ed. L. Sterner. — Copenhagen, 1990. — P. 485–486.
- Opportunistic infections // Microbiology in clinical practice / Ed. D. C. Shauson. — London, 1989. — P. 151.

РОЛЬ ПРЕДСЕРДНОГО НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА В ГЕМОДИНАМИЧЕСКОЙ СИСТЕМЕ МАТЬ-ПЛАЦЕНТА-ПЛОД

Целью исследования явилась оценка концентрации предсердного натрийуретического полипептида в фетоплацентарной и материнской циркуляции. С помощью радиоиммунного метода отдельно в крови артерии и вены пуповины, а также в крови из локтевой вены матери определяли концентрацию предсердного натрийуретического полипептида (ПНП). Концентрация ПНП в крови матери и плода не зависела от способа родоразрешения ($p > 0,05$). Не обнаружено зависимости между содержанием ПНП в материнской и плодовой циркуляции ($p > 0,05$). Концентрация ПНП в артерии пуповины у плода более чем в 2 раза превышала таковую у матери как при нормально развивающейся, так и при осложненной беременности, кроме тех, матери которых страдали сахарным диабетом. При острой плацентарной недостаточности наблюдалось двухкратное снижение содержания ПНП в вене пуповины. Выявлена положительная корреляционная зависимость между концентрацией ПНП и рН крови в пупочной вене.

Вопросы регуляции гемодинамических процессов в фетоплацентарной системе до настоящего времени остаются весьма актуальными. При этом в последние годы большое внимание уделяется изучению семейства натрийуретических полипептидов, к которым относят предсердный (ПНП), мозговой натрийуретический полипептиды и полипептид С-типа. Считается, что ПНП принимает участие в формировании долгосрочных адаптационно-компенсаторных реакций кровообращения при сердечно-сосудистых нарушениях.

В 1956 Henry и соавт. в экспериментальной работе показали, что растяжение левого предсердия приводит к увеличению диуреза. В этом же году Kish и соавт. выявили наличие особых гранул в предсердиях. Через 25 лет, в 1981 году De Bold A.J. и соавт. обнаружили сильный, быстродействующий натрийуретический, диуретический и гипотензивный фактор в ткани предсердия крыс. Вскоре было установлено, что данными свойствами обладает синтезирующийся в ткани предсердий полипептид (ПНП), идентифицирована его аминокислотная последовательность и осуществлен синтез. В настоящее время известно, что ПНП может синтезироваться не только в предсердиях, но и в желудочках, в устьях крупных сосудов, надпочечниках и в некоторых отделах центральной нервной системы. ПНП синтезируется в рибосомах гранулярной эндоплазматической сети в форме молекулы-предшественника, которая у человека состоит из 151 аминокислоты. После отщепления сигнального

пептида образуется молекула прогормона (126 аминокислот). В аппарате Гольджи происходит связывание прогормона с гликозидным остатком и формирование гранул. Внутриклеточные гранулы являются депо натрийуретического пептида. Полное отщепление биологически активного пептида с низкой молекулярной массой из предшественника происходит перед освобождением ПНП в циркуляцию. При этом осуществляется экзоцитоз прогормона, его протеолиз и секреция биологически активного соединения — циклического полипептида, состоящего из 28 аминокислот. Период биологического полураспада ПНП в плазме крови человека составляет 3 мин, но описаны более быстрые и медленные компоненты с периодами полураспада соответственно 1,7 и 13,3 мин. Основная экстракция ПНП осуществляется при прохождении через почки, печень и кишечник. На почки приходится 50% метаболического клиренса. Считается, что инактивация ПНП проходит с участием фермента эндопептидазы 24.11 (энкефалиназы, мембранной металлопептидазы). Данный фермент достаточно широко представлен в организме: он обнаружен в почках, центральной нервной системе, легких, надпочечниках, кишечнике, а также в плаценте. Циркулирующий в крови гормон связывается со специфическими плазматическими рецепторами мембран клеток-мишеней. В качестве основной мишени действия ПНП являются почки, сосуды (артерии, вены, капилляры), центральная и периферическая нервная системы, надпочечники. В почках

специфические точки с высоким сродством связывания ПНП были определены в клубочках, артериолах, *vasa recta*, в почечной артерии и лоханке. Точки связывания с низким сродством выявлены в проксимальных канальцах, внешнем мозговом слое, в собирающей трубке внутреннего мозгового вещества. Описаны два типа рецепторов ПНП: В и С. Рецепторы В-типа обладают высокой специфичностью к активной форме ПНП, они связаны с гуанилатциклазой и регулируют физиологические эффекты ПНП. Рецепторы С-типа (клинренс-рецепторы) не связаны с гуанилатциклазой и участвуют в инактивации предсердного фактора. При этом происходит связывание ПНП с С-рецептором, перемещение комплекса С-рецептор-ПНП в клетку, после чего полипептид подвергается гидролизу с помощью лизосомальных ферментов. С-рецепторы локализованы в эндотелиальных и гладкомышечных клетках кровеносных сосудов, гломерулах и коре почки. Большинство клеточных эффектов ПНП связано со стимуляцией гуанилатциклазной активности. Воздействие ПНП на специфические рецепторы вызывает активацию связанной с плазматическими мембранами гуанилатциклазы и приводит к ускорению превращения гуанозинтрифосфата (ГТФ) в гуанозинмонофосфат (цГМФ), который стимулирует специфические протеинкиназы, что влечет за собой фосфорилирование и дефосфорилирование целого ряда внутриклеточных белков, ответственных за развитие биологических эффектов ПНП [1, 2, 9, 14].

Важнейшим и наиболее изученным стимулятором секреции ПНП является растяжение стенок предсердий при увеличении объема циркулирующей крови (ОЦК). Кальций и система его внутриклеточного обмена также играют определенную роль в выработке ПНП. Так, ионы кальция и агонисты Са каналов сти-

мулируют выделение гормона, а антагонисты Са каналов — ослабление его секреции. Стимуляторами продукции ПНП являются агонисты α 1-адренорецепторов, М-холинорецепторов, эндотелин, глюкокортикоиды, вазопрессин. Все стимуляторы секреции предсердного натрийуретического пептида активизируют систему инозитолатрифосфата и протеинкиназу С, или приводят к усилению образования цАМФ и высвобождению ионов кальция [2]. ПНП взаимодействует с другими гормональными системами. Так, он блокирует все звенья ренин-ангиотензин-альдостероновой системы: секрецию ренина, образование и эффекты ангиотензина II на органы мишени, секрецию альдостерона и его эффекты. Структурной основой такого антагонизма является близкое расположение специфических рецепторов ангиотензина II во всех основных эффекторных органах, участвующих в регуляции артериального давления и водно-солевого баланса. Ингибирование секреции альдостерона опосредовано усиленным синтезом цГМФ в клубочковом слое надпочечников. ПНП также подавляет освобождение вазопрессина из нейрогипофиза. Эффекты ПНП направлены главным образом на регуляцию артериального давления — за счет влияния на тонус сосудов, объем циркулирующей крови и содержание в ней натрия. ПНП обладает уникальной способностью снимать спазм гладкой мускулатуры сосудов, в том числе вен, вызванный разнообразными вазопрессорами — норадреналином, ангиотензином — II, гистамином, серотонином, калием. При этом для сосудорасширяющего эффекта необходима концентрация ПНП на несколько порядков меньшая, чем концентрация вазопрессоров, вызвавших спазм [3]. Сосудорасширяющий эффект ПНП связан с вмешательством его во внутриклеточный обмен кальция. Так, ПНП вызывает подавление вхо-

да ионов кальция в клетки и высвобождение его из саркоплазматического ретикулула, а также активацию выведения кальция во внеклеточное пространство.

Важное значение имеет участие ПНП в нейрорефлекторном контроле кровообращения, что выражается в подавлении тонуса симпатической нервной системы на различных уровнях. ПНП активирует вагусные афферентные рецепторы барорефлексов. При этом резко усиливается чувствительность барорецепторов к повышению артериального и центрального венозного давления, рефлекторно возникает брадикардия, снижение симпатического тонуса и давления в артериях и венах. Кроме этого, ПНП способен модулировать и эфферентные пути барорефлексов, подавляя нервное проведение на уровне симпатических ганглиев, пре- и постсинаптических нервных окончаниях.

Действие ПНП на почки включает влияние на почечную гемодинамику, механизмы канальцевого транспорта и эндокринную функцию почек. Подобные эффекты, возможно, связаны с расширением дистальных артерий (включая дуговые и междольковые) и проксимальных афферентных артериол, приводящее к повышению гидростатического давления в клубочковых капиллярах. Одновременно происходит релаксация мезангиальных клеток клубочков, увеличение площади фильтра и повышение его проницаемости.

В опытах *in vivo* и *in vitro* показано, что непосредственные эффекты гормона наиболее выражены в клетках собирательных трубочек и тонких участках петель Генле внутреннего мозгового слоя почек. В клетках этого типа ПНП вызывает ингибирование амилорид-чувствительных натриевых каналов как за счет их непосредственной аллостерической конформации, так и посредством связанного с цГМФ фосфорилирования образующего

каналы белка. Выявлено, что первый механизм обеспечивает быстрый натрийуретический эффект в острых ситуациях, сопровождающихся гиперсекрецией гормона, а второй поддерживает долгосрочную регуляцию интенсивности реабсорбции натрия и воды. У взрослого человека снижение ОЦК под воздействием ПНП связано, прежде всего, с усилением диуреза.

Предсердный натрийуретический пептид влияет на сократимость миокарда. Кардиомиоциты имеют рецепторы к ПНП, воздействие на которые приводит к описанному выше изменению метаболизма ионов кальция, снижению сократимости миокарда и сердечного выброса. Уменьшение последнего может быть связано также со снижением венозного возврата.

По данным некоторых авторов ПНП действует также на уровне микроциркуляторного русла. Так, он вызывает дилатацию артериол без соответствующего увеличения диаметра посткапиллярных венул, что приводит к увеличению внутрикапиллярного гидростатического давления и повышению проницаемости капилляров [10, 21]. Таким образом, происходит выход части жидкости из внутрисосудистого во внесосудистое пространство. Физиологическое значение и механизм действия ПНП у взрослого человека еще не полностью изучены. По-видимому, в системе регуляции кровообращения и водно-солевого обмена ПНП играет роль модулятора, основная функция которого — привести активность антидиуретической и диуретической систем в соответствие с потребностями гемодинамики.

Сведения о содержании, регуляции, физиологической роли ПНП в системе мать-плацента-плод остаются весьма немногочисленными и противоречивыми. В некоторых работах выявлено возрастание уровня ПНП в материнском кровотоке при позднем гестозе

[12, 19]. Однако не было обнаружено соответствия между концентрацией в плазме ПНП и тяжестью гестоза. McQueen J. и соавт. выявили рецепторы ПНП в артериальных сосудах плаценты, что свидетельствует о возможном влиянии пептида на плацентарный кровоток [20]. Однако по данным Grunewald C. и соавт., ПНП не обладает сосудорасширяющим эффектом в ткани плаценты, поскольку повышение его концентрации в материнском кровотоке не приводило к изменению сосудистого сопротивления в маточно-плацентарном и плодово-плацентарном бассейнах [11].

До настоящего времени остается открытым вопрос возможности прохождения ПНП через плацентарный барьер. Так, Tokoki J. и соавт. не исключают трансплацентарный переход ПНП, так как ими была выявлена положительная корреляционная зависимость между концентрацией предсердного фактора в материнском и плодовом кровотоке. По мнению Kingdom J. C. и соавт., подобные данные могут свидетельствовать о том, что ПНП может синтезироваться в плаценте и поступать в циркуляцию как матери, так и плода [16]. Результаты экспериментальной работы Deloof S. и соавт. исключают возможность перехода ПНП через плацентарный барьер [8].

Считается, что плод способен вырабатывать эндогенный натрийуретический пептид. Однако места его синтеза, механизмы освобождения и физиологическая роль в организме могут отличаться от таковых у взрослого человека. С помощью иммунных методов исследования выявлены специфические гранулы, содержащие ПНП в стенке предсердий и желудочков у плода. Причем, в отличие от взрослого человека, они обнаруживались преимущественно в левом предсердии. При этом имел место трансмуральный градиент количества гранул ПНП: субэндокар-

диальные слои содержали гранул больше, чем субэпикардальные [15, 22]. Однако в работе Wharton J. и соавт. в желудочках сердца плодов в 7–24 недели беременности гранулы ПНП не определялись. Предполагается, что секреция ПНП в желудочках характерна только для ранних этапов развития организма. Согласно результатам исследований Cameron V. A. и соавт., ПНП играет определенную роль в развитии сердца во внутриутробном периоде. Авторами было показано, что концентрация ПНП повышалась в периоды начала регулярных сердечных сокращений, формирования сердечных перегородок, а также при изменении местоположения сердца в грудной клетке [5]. По данным Cai W. и соавт. эндотелиальные клетки вены пуповины плодов человека также способны синтезировать ПНП [4].

В современной литературе имеются данные о том, что ПНП может участвовать в регуляции клеточного роста: он способен ингибировать пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, астроглиальных клеток головного мозга плодов экспериментальных животных и таким образом влиять на процессы тканевой организации и дифференцировки [5]. По мере прогрессирования беременности содержание ПНП в плазме у плода увеличивается. Это связывается с его адаптационной ролью у плода при возрастании ОЦК в фетоплацентарной системе в ходе внутриутробного развития.

Считается, что ПНП у плода может играть определенную роль в регуляции артериального давления и водно-солевого баланса. Данные экспериментальных работ на плодах овцы Castro R. и соавт. свидетельствуют о том, что по мере прогрессирования беременности чувствительность почек к ПНП снижается [6]. Так, внутривенная инфузия ПНП плодам овцы 114 дней развития приводила к увеличению

диуреза, а на 131 день мочепродукция не менялась. Авторы объясняют это изменениями концентрационной и фильтрационной функций развивающихся почек и снижением числа рецепторов к ПНП.

В ряде исследований было выявлено возрастание концентрации ПНП в плодово-плацентарном кровотоке при гипоксии, ацидозе, внутриутробной задержке развития, иммунном и неиммунном отеке плода [23]. Cheung C. Y. и соавт. полагают, что существует несколько механизмов, ответственных за повышение содержания ПНП у плода развивающегося в условиях гипоксии: прямое стимулирующее влияние пониженного парциального давления кислорода в крови, влияние некоторых биологически активных веществ (норадреналина, аргинина и др.) и изменения метаболизма ПНП [7]. Однако в большинстве исследований определение концентрации ПНП производилось в пуповинной крови, содержащей смешанную кровь из артерии и вены или только в одном сосуде пуповины (чаще всего в вене).

Цель исследования

Целью настоящего исследования явилось изучение содержания предсердного натрийуретического полипептида в системе мать-

плацента-плод при нормально развивающейся и осложненной беременности.

Методы исследования

С помощью радиоиммунного метода исследования с использованием набора стандартных реактивов (Amersham Pharmacia Biotech, Великобритания) раздельно в крови артерии и вены пуповины у плодов, а также в крови из локтевой вены матери определяли концентрацию предсердного натрийуретического полипептида (ПНП), которую рассчитывали с помощью компьютерной программы FIACALC (Wallac, Финляндия). Газовый состав и pH крови у плода определяли также раздельно в вене и артерии пуповины с помощью прибора «Compart-3» (AVL, Австрия). Всего обследовано 39 беременных в сроки — 37–40 недель. Из них: 15 — при нормально протекающей беременности, 14 — при хронической плацентарной недостаточности, 10 — при острой плацентарной недостаточности. В 14 случаях беременность протекала с наличием позднего гестоза, в 10 — матери страдали сахарным диабетом. При этом 23 беременные были родоразрешены путем операции кесарева сечения, 16 — через естественные родовые пути.

Результаты исследования

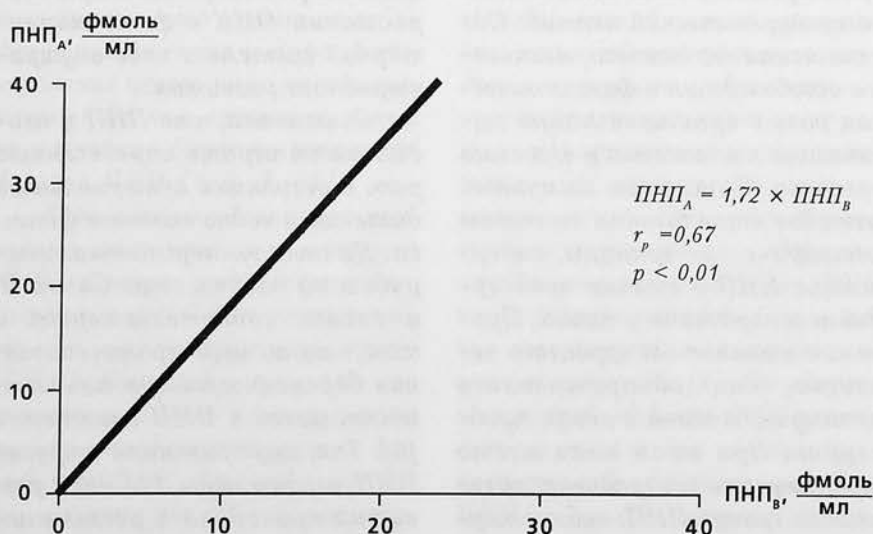
Согласно полученным результатам, концентрация ПНП в крови матери и плода не зависела от массы плаценты, массы плода и способа родоразрешения ($p > 0,05$). Не было также обнаружено зависимости между содержанием ПНП в материнской и плодовой циркуляции ($p > 0,05$). Содержание ПНП в артерии пуповины у плода более чем в 2 раза превышало таковое у матери как при нормально развивающейся, так и при осложненной беременности (рис. 2–6). При этом увеличение концентрации ПНП в артерии пуповины сопровождалось повышением его содержания в вене (рис. 1).

У всех исследованных плодов, кроме тех, матери которых страдали сахарным диабетом, концентрация ПНП в артерии пуповины превышала таковую в вене пуповины в 1,2 раза (рис. 2–5). Особенностью исследования плодов у женщин с сахарным диабетом явилось большее содержание ПНП в вене пуповины по сравнению с аналогичным показателем в артерии пуповины (рис. 6). При этом у плодов матерей с сахарным диабетом концентрация ПНП в артерии пуповины была достоверно ниже, чем при нормально развивающейся, и беременности, осложненной поздним гестозом (13,03 фмоль/мл против 19,25 и 19,93 фмоль/мл, $p < 0,03$).

При хронической плацентарной недостаточности не было достоверных изменений концентрации ПНП в пуповинных сосудах по сравнению с неосложненной беременностью (рис. 7, 8). Однако при острой плацентарной недостаточности наблюдалось двухкратное снижение содержания ПНП в вене пуповины. При этом содержание ПНП в артерии пуповины было несколько выше, чем у плодов при неосложненной беременности.

Зависимость между концентрацией ПНП и pH крови в пупоч-

Рис. 1. Зависимость содержания предсердного натрийуретического пептида (ПНП) в артерии (А) от содержания ПНП в вене пуповины (В)



ной вене представлена на рисунке 9, на котором видно, что снижение рН крови в данном сосуде сопровождается уменьшением концентрации ПНП. Кроме этого, была выявлена взаимосвязь между парциальным давлением углекислоты и концентрацией ПНП в артерии пуповины (рис. 10).

Обсуждение полученных результатов

В исследовании проведен дифференциальный анализ содержания ПНП в материнской циркуляции и плодово-плацентарном кровотоке и выявлена возможная роль плаценты в синтезе и метаболизме данного полипептида. Согласно нашим результатам, в организме плода синтезируется собственный, эндогенный предсердный натрийуретический полипептид, поскольку содержание ПНП в артерии пуповины превышает таковое в материнской циркуляции как при нормальном, так и при осложненном течении беременности. При этом интенсивность образования ПНП во внутриутробном периоде у плода превосходит таковую у взрослого человека. Действительно, согласно иммунологическим методам исследования было обнаружено, что у плода, особенно на ранних этапах развития, в отличие от взрослого человека, специфические гранулы, содержащие ПНП, определяются не только в правом предсердии, но и в левом предсердии, а также в желудочках сердца. При этом отсутствие зависимости между концентрацией материнского и плодового ПНП предполагает непроницаемость плацентарного барьера для данного полипептида. В связи с тем, что ПНП обладает выраженным спазмолитическим эффектом в отношении как венозного, так и артериального русла, выявленная высокая концентрация этого вещества в плодово-плацентарной циркуляции, по-видимому, является одним из факторов, поддерживающих низкий уровень сосудистого сопротивления и артериального

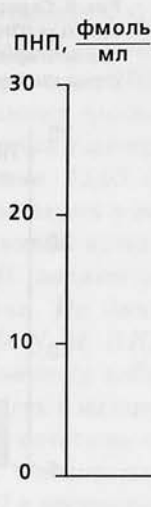


Рис. 2. Содержание предсердного натрийуретического пептида (ПНП) в материнской циркуляции и плодово-плацентарном кровотоке при нормально развивающейся беременности

1 в материнской циркуляции
2 в артерии пуповины
3 в вене пуповины

* p < 0,001 по сравнению с веной
** p < 0,01 по сравнению с веной
*** p < 0,001 по сравнению с артерией

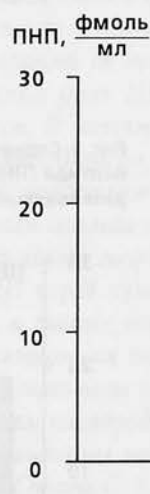


Рис. 3. Содержание предсердного натрийуретического пептида (ПНП) в материнской циркуляции и плодово-плацентарном кровотоке при беременности, осложненной хронической плацентарной недостаточностью

1 в материнской циркуляции
2 в артерии пуповины
3 в вене пуповины

** p < 0,01 по сравнению с веной
*** p < 0,001 по сравнению с артерией

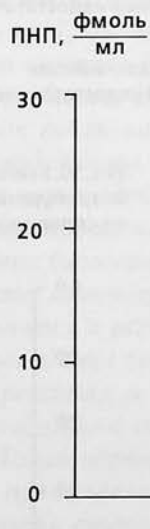


Рис. 4. Содержание предсердного натрийуретического пептида (ПНП) в материнской циркуляции и плодово-плацентарном кровотоке при беременности, осложненной острой плацентарной недостаточностью

1 в материнской циркуляции
2 в артерии пуповины
3 в вене пуповины

* p < 0,01 по сравнению с артерией
** p < 0,01 по сравнению с веной
*** p < 0,05 по сравнению с веной

Рис.5. Содержание предсердного натрийуретического пептида (ПНП) в материнской циркуляции и плодово-плацентарном кровотоке при беременности, осложненной поздним гестозом



Рис. 6. Содержание предсердного натрийуретического пептида (ПНП) в материнской циркуляции и плодово-плацентарном кровотоке при беременности у женщин, страдающих сахарным диабетом



Рис. 7. Содержание предсердного натрийуретического пептида (ПНП) в вене пуповины при нормально развивающейся и осложненной беременности

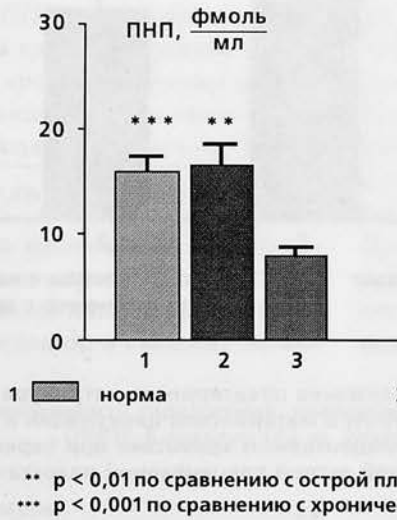


Рис. 8. Содержание предсердного натрийуретического пептида (ПНП) в артерии пуповины при нормально развивающейся и осложненной беременности

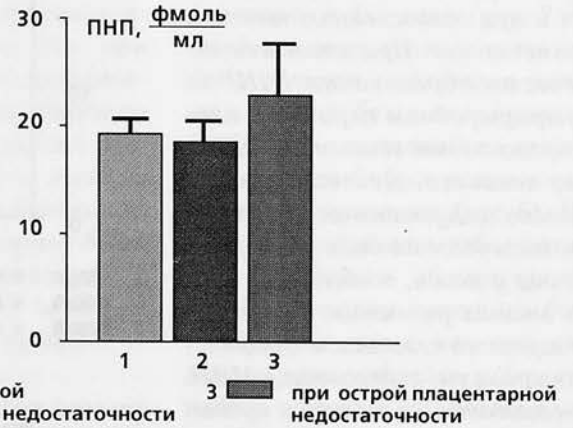


Рис. 9. Зависимость концентрации предсердного натрийуретического пептида (ПНП) от pH крови в вене пуповины (B)

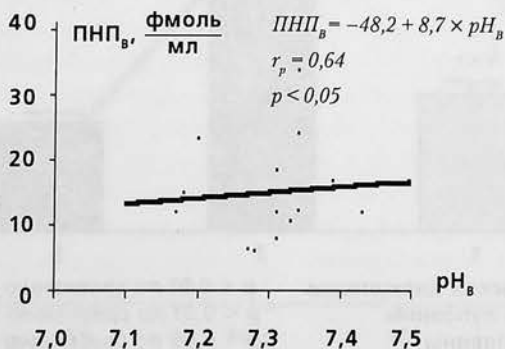
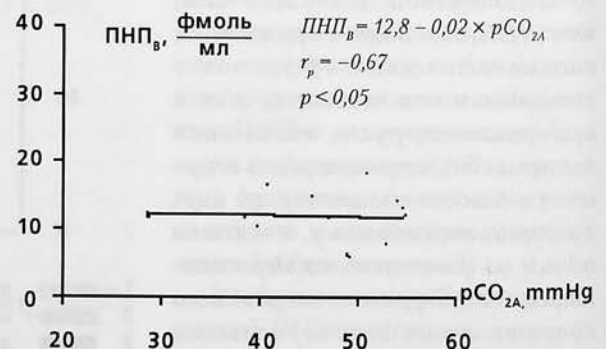


Рис. 10. Зависимость содержания предсердного натрийуретического пептида (ПНП) в вене (B) от содержания pCO₂ в артерии пуповины (A)



давления в плодово-плацентарном бассейне.

Во всех группах обследованных плодов, концентрация ПНП в артерии пуповины превышала таковую в вене пуповины. Это, по-видимому, может быть обусловлено процессом инактивации плодового полипептида в плацентарной ткани. Данные о наличии фермента, участвующего в метаболизме ПНП в плаценте (эндопептидазы), представлены в работе Jardine A. G. и сопр. [14]. Кроме этого, по данным Itoh H. и сопр., эндотелий фетоплацентарных артерий плодов овцы содержит клиренс-рецепторы (С-рецепторы), связывающие и транспортирующие ПНП в клетку, после чего последний подвергается гидролизу с помощью лизосомальных ферментов [13].

При анализе полученных данных, нами было выявлено, что концентрация ПНП в артерии пуповины у плодов, развивавшихся в условиях плацентарной недостаточности, а также у плодов при беременности, осложненной поздним гестозом, достоверно не отличаются от нормативных значений. Так, если содержание ПНП в артерии пуповины при нормально развивающейся беременности составляет 19,25 фмоль/л, то при острой плацентарной недостаточности — 22,76 фмоль/л; при хронической плацентарной недостаточности — 18,62 фмоль/л, а при беременности, осложненной поздним гестозом — 19,93 фмоль/л. На уровень ПНП не влиял также способ родоразрешения. По-видимому, относительно стабильный уровень ПНП у плода может иметь адаптационное значение для адекватного кровоснабжения различных отделов фетоплацентарной системы при стрессорных воздействиях.

У плодов матерей с сахарным диабетом было выявлено достоверное снижение концентрации ПНП в артерии пуповины (до 13,03 фмоль/л), что может быть обусловлено нарушением у них механизмов, контролирующих вод-

ный баланс и ОЦК. Однако обнаруженное нами достоверно большее содержание ПНП в вене пуповины у данных плодов по сравнению с таковым в артерии (21,93 фмоль/л против 13,03 фмоль/л) свидетельствует о том, что дополнительным источником синтеза ПНП является плацентарная ткань. По данным Lim A. T. и Gude N. M. ПНП может продуцироваться небольшой популяцией клеток цитотрофобласта [18].

В качестве одного из факторов, способствующих синтезу ПНП в настоящее время рассматривается гипоксия. Снижение содержания кислорода в крови, как известно, сопровождается уменьшением ОЦК в фетоплацентарной системе. При этом некоторыми авторами не исключается определенная роль ПНП в данном процессе. В нашем исследовании получены данные, подтверждающие эти предположения. Так, наблюдалась прямая положительная зависимость между концентрацией ПНП и рН крови в вене пуповины, а также отрицательная корреляционная связь между ПНП в вене пуповины и парциальным давлением кислорода в артерии. Наши результаты подтверждают данные Cheung C. Y. и соавт. [7], которые обнаружили увеличение концентрации ПНП у плодов овцы при снижении парциального давления кислорода с 127 нг/мл до 565 нг/мл. При этом ОЦК снижался в среднем на 7,2%. Механизмы усиленного синтеза ПНП могут быть различными. Это и прямой эффект гипоксии на активизацию высвобождения ПНП из предсердных гранул, доказанный в опытах на изолированном сердце, действие других биологически активных веществ, концентрация которых изменяется в условиях кислородного голодания (норадреналина, вазопрессина), а также изменения метаболизма данного вещества.

Таким образом, плод и плацента представляют собой единую систему синтеза и инактивации предсердного натрийуретического полипептида:

а) концентрация ПНП в артерии пуповины превышает таковую в материнской циркуляции в 2 раза, что является одним из факторов поддержания низкого уровня сосудистого сопротивления в плодово-плацентарной циркуляции;

б) при различных формах плацентарной недостаточности концентрация ПНП в крови плода достоверно не изменяется, что свидетельствует о его адаптационной роли в фетоплацентарной системе при различных стрессорных воздействиях;

в) концентрация ПНП в артерии пуповины превышает таковую в вене в 1,2 раза, что указывает на возможность инактивации ПНП в плацентарной ткани; у плодов матерей с сахарным диабетом ПНП в вене было в 2 раза больше, чем в артерии пуповины в связи с возможным синтезом ПНП плацентарной тканью при данной патологии;

г) содержание ПНП в плодово-плацентарной системе зависит от рН и газового состава крови, что свидетельствует об изменениях ОЦК и уровня преднагрузки сердца у плода при гипоксии.

Литература

1. Физиология водно-солевого обмена и почки (Основы современной физиологии) /Ред. Ю. В. Наточин. СПб.: Наука, 1993.
2. Хирманов В. Н. Натрийуретические гормоны и их роль в нарушениях мембранного транспорта натрия и патогенезе некоторых форм артериальных гипертензий. Автореферат дис. ... доктора мед. наук. — СПб, 1993.
3. Aiken J. W., Harris D. W., Johnson G. A., Ludens J. H. et al. // Vasodilator and natriuretic activity extracted from rat atria. — Fed. Proc. — 1984. — 43, № 3. — С. 453.
4. Cai W., Terenghi G., Bodin P., Burnstock G., Polak J. In situ hydrolysis of atrial natriuretic peptide mRNA in the endothelial cells of the human umbilical vessels. // Histochemistry — 1993 — № 100. — P. 277–283.

5. Cameron V. A., Aitken G. D., Ellmers L. J., Kennedy M. A., Espiner E. A. The sites of gene expression of atrial, brain, and C-type natriuretic peptides in mouse fetal development: temporal changes in embryos and placenta // *Endocrinology* — 1996 — Vol. 137, № 3 — p. 817–824.
6. Castro R., Ervin M. G., Leake R. D., Ross M. G., Sherman D. J., Fisher D. A. Fetal renal response to atrial natriuretic factor decreases with maturation // *Am. J. Physiol.* — 1991 — Vol. 260, № 2, Pt. 2 — R 346–R352.
7. Cheung C. Y., Brace R. A. Fetal hypoxia elevates plasma atrial natriuretic factor concentration // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1988 — Vol. 159, № 3 — p. 1263–1268.
8. Deloof S., Chatelain A. Effect of blood volume expansion on basal plasma atrial natriuretic factor and adrenocorticotrophic hormone secretions in the fetal rat at term. // *Biol Neonate* — 1994. — № 65 — P. 390–395.
9. Goetz, Kenneth L. Physiology and pathophysiology of atrial peptides // *Am. J. Physiol.* — 1988 — Vol. 254 (*Endocrinol. Metab.*) — E1–E15.
10. Groban L., Cowley W. A., Ebert J. T. Atrial natriuretic peptide augments forearm capillary filtration in humans // *Am. J. Physiol.* — 1990 — Vol. 259 (*Heart Circ. Physiol.* 28) — H258–H263.
11. Grunewald C., Nisell H., Carlstrom K., Kublickas I., Nylund L. Acute volume expansion in normal pregnancy and preeclampsia. Effects on plasma atrial natriuretic peptide (ANP) and cyclic guanosine monophosphate (cGMP) concentrations and fetomaternal circulation // *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.* — 1994 — Vol. 73, № 4 — p. 294–299.
12. Hatjis C. G., Greelish J. P., Kofinas A. D., Stroud A., Hashimoto K., Rose J. C. Atrial natriuretic factor maternal and fetal concentrations in severe preeclampsia // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1989 — Vol. 161, № 4 — p. 1015–1019.
13. Itoh H., Sagawa N., Hasegawa M., Okagaki A., Inamori K., Ihara Y., Mori T., Suga S., Mukoyama M., Shirakami G., et al. Brain natriuretic peptide levels in the umbilical venous plasma are elevated in fetal distress // *Biol. Neonate*. — 1993 — Vol. 64, № 1 — p. 18–25.
14. Jardine A. G., Northridge D. B., Connell J. M. C. Harnessing the Therapeutic Potential of Atrial Natriuretic Peptide // *Klin Wochenschr* — 1989 — Vol. 67 — p. 902–906.
15. Jougasaki M., Yasue H., Okumura K., Mukoyama M., Saito Y., Nakao K., Takahashi K. Atrial natriuretic peptide in the ventricles of patients with dilated cardiomyopathy and human fetuses // *Histochem J.* — 1989 — Vol. 21, № 12 — p. 715–720.
16. Kingdom J. C., Ryan G., Whittle M. J., McNay M. B., Bowman A. W., Doyle J., Connell J. M. Atrial natriuretic peptide: a vasodilator of the fetoplacental circulation? // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1991 — Vol. 165, № 4, Pt. 1 — p. 791–800.
17. Kingdom J. C., McQueen J., Connell J. M., Whittle M. J. Maternal and fetal atrial natriuretic peptide levels at delivery from normal and growth retarded pregnancies // *Br. J. Obstet. Gynecol.* — 1992 — Vol. 99, № 10 — p. 845–849.
18. Lim A. T., Gude N. M. Atrial natriuretic factor production by the human placenta // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* — 1995 — № 80, Vol. 10. — P. 3091–3093.
19. Matzen S., Nielsen J., Christensen J., Schutten H. J., Knigge U., Warberg J. Atrial natriuretic peptide concentrations in umbilical cord plasma from pre-eclamptic women // *Clin. Physiol.* — 1991 — Vol. 11, № 2 — p. 119–126.
20. McQueen J., Kingdom J. C., Whittle M. J., Connell J. M. Characterization of atrial natriuretic peptide receptors in human fetoplacental vasculature // *Am. J. Physiol.* — 1993 — Vol. 264, № 3, Pt. 2 — H798–H804.
21. Ohhashi T., Watanabe N., Kawai Y. Effects of atrial natriuretic peptide on isolated bovine mesenteric lymph vessels // *Am. J. Physiol.* — 1990 — Vol. 259 (*Heart Circ. Physiol.* 28) — H42–H47.
22. Tsuchimochi H., Kurimoto F., Ieki K., Koyama H., Takaku F., Kawana M., Kimata S., Yazaki Y. Atrial natriuretic peptide distribution in fetal and failed adult human hearts // *Circulation* — 1988 — Vol. 78, № 4 — p. 920–927.
23. Ville Y., Proudler A., Abbas A., Nicolaides K. Atrial natriuretic factor concentration in normal, growth-retarded, anemic, and hydropic fetuses // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1994 — Vol. 171, № 3 — p. 777–783.
24. Wharton J., Anderson R. H., Springall D., Power R. F., Rose M., Smith A., Espejo R., Khaghani A., Wallwork J., Yacoub M. H., et al. Localisation of atrial natriuretic peptide immunoreactivity in the ventricular myocardium and conduction system of the human fetal and adult heart // *Br. Heart. J.* — 1988 — Vol. 60, № 4 — p. 267–274.

КОНЦЕПЦИЯ РАЗВИТИЯ СИНДРОМА СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА НА МОДЕЛИ ГЕСТОЗА

В работе приводятся результаты исследований гомеостаза 719 пациенток с патологически (гестоз) и физиологически протекающей беременностью в динамике гестации, а также 30 небеременных женщин.

Анализируются, анамнестические, клинические, а также 154 параклинических показателя следующих систем: гематологической, гемокоагуляционной, белков острой фазы, иммунной, эндотелиальной, про- и антиоксидантной, гемодинамики матери и плода, газового гомеостаза, функциональной системы детоксикации. Полученные данные позволили провести аналогию между изменением гомеостаза при гестозе и синдроме системного воспалительного ответа (ССВО), сформировать функциональную схему развития ССВО при беременности с верификацией стадий синдрома. Сопоставление стадий ССВО, положенное нами в оценку характера течения беременности с традиционными критериями гестоза позволило классифицировать степень тяжести гестоза с учетом стадийности ССВО.

Несмотря на многочисленные исследования отечественных и зарубежных авторов, посвященных проблеме гестоза [1, 7, 9, 10, 18, 19, 20, 21, 27, 31, 33], до сих пор нет единого мнения в отношении как патогенеза гестоза, так и его наиболее тяжелого осложнения — ДВС-синдрома [6, 7, 9, 10, 18, 20, 29, 30, 32]. Сам факт обилия исследований, посвященных данной проблеме, лишь указывает на фактическое отсутствие единой концепции развития патологии.

Тем не менее, в течение последнего десятилетия появились работы, содержащие сведения об универсальности пускового механизма развития патологического процесса, в том числе и гестоза, в основе которого ведущая роль принадлежит синдрому системного воспалительного ответа (ССВО). Данная идеология доминирует в различных разделах медицины и используется при раскрытии патогенеза, в том числе, таких критических состояний, как сепсис различной этиологии, перитонит, панкреатит, послеоперационный синдром [2, 3, 4, 5, 8, 22, 23, 25, 26, 28]. Кроме того, в единичных работах, которые до недавнего времени были опубликованы, острожно высказывается мысль о наличии признаков ССВО и в этиопатогенезе гестоза [11, 12, 16, 26, 27, 33]. В то же время, систематизация литературных данных, а также результаты собственных исследований в данном направлении [12, 13, 14, 22] позволяют сделать вывод о необходимости выяснения роли данного синдрома в формировании генеза физиологически и патологически протекающей беременности и, в частности, гестоза. Сеем предположить, что системные исследования,

проведенные с учетом места и роли ССВО в генезе основных осложнений гестации (гестоз с исходом в тяжелую форму, кровотечения), позволили бы в дальнейшем не только вплотную подойти к созданию концепции их развития, но и разработке патогенетически обоснованных методов прогноза и профилактики данной патологии.

Целью настоящей работы было определение места и роли ССВО в формировании генеза гестоза по характеру изменений основных функциональных систем организма в динамике физиологического течения гестации.

Материалы и методы исследования

Объектом исследования послужили анамнестические, клинические и параклинические показатели 719 беременных женщин (средний возраст $26,2 \pm 4,1$ года), объединенных в следующие группы. I основную группу составили 75 пациенток в III триместре гестации с клиникой тяжелого гестоза (в модификации Г. М. Савельевой), где на основе наличия/отсутствия причинно-следственных связей между анализируемыми показателями гомеостаза и клиническим симптомокомплексом гестоза как нозологической формы, определялись информативные признаки и системы, ответственные за формирование гестоза тяжелой степени. Оценивались внутри и межсистемные взаимодействия, а также степень компенсации и декомпенсации заинтересованных систем. В последующем проводился сравнительный анализ между полученными значениями исследуемых показателей и классическими критериями ССВО, известными на настоящее время в медицине критических состояний [8, 24,

26]. II основную группу составили 614 беременных пациенток с гестозом различной степени тяжести. В ней ретро- и проспективно отслеживалась динамика (III–II–I триместры) характера изменений, заинтересованных в формировании генеза ССВО, показателей (показатели идентифицировались как информативные признаки по итоговым результатам исследований в I группе). Основой служило наличие/отсутствие причинно-следственных связей между характером их изменений, регистрируемых с I триместра (доклинический этап) и клиникой осложненной гестации. Пациентки с физиологическим течением беременности (30 человек) составили I контрольную группу. Они обследовались проспективно в динамике гестации (I, II, III триместры) также на основе информативных констант гомеостаза, выявленных в I группе. Данная группа была необходима для анализа характера изменений гомеостаза при физиологическом течении беременности с точки зрения

ССВО. II контрольную группу составили 30 небеременных женщин.

В динамике беременности исследовались 154 показателя следующих систем: гематологической, гемокоагуляционной, белков острой фазы, иммунной, эндотелиальной, про- и антиоксидантной, гемодинамики матери и плода, газового гомеостаза, функциональной системы детоксикации. Общая схема оценки результатов проводилась по классификации Buettner, J. (1994).

Кроме того, в работе использовались данные морфологического (макроописание, гистологическое изучение, морфометрию и электронную микроскопию — ЭМ) исследования плацент, аутопсийных случаев, а также эндотелиоцитов в образцах замороженной крови. Эндотелиоциты верифицировали с помощью фазово-контрастной и ЭМ в 130 образцах замороженной крови в динамике беременности и в образцах сосудистого русла плацент, а также на секционном материале 26 новорожденных (легкие, головной

мозг), родившихся в сроке 28–36 недель гестации и умерших в перинатальный период. При ЭМ ультрасрезов обнаруженные клетки идентифицировались как эндотелиальные на основании структурно-морфологических свойств и наличия телец Weibel-Polade, а циркулирующие в крови эндотелиальные клетки — на основании иммуноцитохимического определения фенотипа клеток с помощью непрямого иммунопероксидазного окрашивания на замороженных образцах крови при использовании биотинстрептовидаина. Для ЭМ секционный материал исследовался в течение первых 15–25 мин. после смерти, что исключало появление аутолитических посмертных изменений. Плаценты изучались сразу после их отделения.

В качестве клинических показателей анализировались: отеки (степень выраженности отеков); субъективная симптоматика, судорожный синдром, картина глазного дна, фоновые заболевания, толерантность к базовой магнезиальной терапии (оценивались по бинарному принципу — 0/1), длительность гестоза (согласно классификации Г. М. Савельевой), клинический вариант плацентарной недостаточности, срок беременности при родоразрешении, продолжительность терапии до родоразрешения, продолжительность интенсивной терапии после родоразрешения, длительность пребывания пациентки в РАО до и после родоразрешения, продолжительность искусственной вентиляции легких после родоразрешения.

Математический анализ результатов исследований проводился методом распознавания образов с использованием технологии слоистых нейронных сетей.

В качестве методологии исследования был выбран системно-симметричный подход и закон биологической значимости [15].

Результаты исследования

Проспективное исследование функциональных систем организма у пациенток с тяжелым гестозом

Таблица 1

Показатели гомеостаза у пациентов в критическом состоянии различной этиологии (M±m)			
Показатель, единица измерения	Тяжелый гестоз (n=75 чел.) (собственные данные)	Сепсис (n=62 чел.)	Синдром длительного сдавления (n=41 чел.)
Дезорганизация в лейкоцитарно-лимфоцитарном комплексе			
Лейкоциты, ·10 ⁹ /л	↑	↑	↑
Лимфоциты, %	↓	↓	↓
В-клетки, % (лимфоциты II типа)	↓	↓	↓
Палочкоядерные нейтрофилы, %	↑	↑	↑
CD4/CD8	↓	↓	↓
Коагулопатия			
Тромбоциты, ·10 ⁹ /л	↓	N↓	↓
Фибриноген, г/л	↓	N↑	↑
Фибринолитическая активность, %	↑	↑	N↑
Эндотоксикоз			
MCM (плазма), ед. опт. плот.	↑	↑	↑

Рейтинг информативных показателей гомеостаза

Показатели гомеостаза	Рейтинг информативности		
	Триместр	Уровень	Степень
Макрофаги	1	0,92	III
	2	0,84	III
	3	0,81	III
Интерлейкин I	1	0,82	III
	2	0,64	II
	3	0,54	I
Интерлейкин VI	1	0,64	II
	2	0,72	II
	3	0,84	III
Лимфоциты 3 типа	1	0,72	II
	2	0,74	II
	3	0,84	III
Число эндотелиоцитов	1	0,92	III
	2	0,84	III
	3	0,70	II
Ф. Виллибранда	1	0,79	II
	2	0,76	II
	3	0,64	II
Фибронектин	1	0,59	I
	2	0,64	II
	3	0,81	III
«активные» тромбоциты	1	0,64	II
	2	0,73	II
	3	0,88	III
Молекулы средней массы в эритроците	1	0,42	I
	2	0,81	III
	3	0,64	II
Молекулы средней массы в плазме	1	0,40	I
	2	0,58	I
	3	0,82	III
Фибриноген B	1	0,60	I
	2	0,71	II
	3	0,82	III
Фибриноген	1	0,86	III
	2	0,90	III
	3	0,94	III
Тромбиновое время	1	0,74	II
	2	0,78	II
	3	0,54	I
ТЭГ, параметр «К» (высококонтактная активация)	1	0,44	I
	2	0,78	II
	3	0,81	III
Д-димеры	1	0,62	II
	2	0,71	II
	3	0,89	III
Гемостатический потенциал	1	0,82	III
	2	0,88	III
	3	0,90	III
ОПСС	1	0,62	II
	2	0,66	II
	3	0,59	I
УИ	1	0,74	II
	2	0,79	II
	3	0,82	III
Стр. АД	1	0,74	II
	2	0,82	III
	3	0,86	III
Фетальные эритроциты в периферической крови	1	0,45	I
	2	0,62	II
	3	0,83	III
Фетальные эритроциты вагинального содержимого	1	0,41	I
	2	0,44	I
	3	0,81	III
Протеинурия	1	0,61	II
	2	0,62	II
	3	0,83	III

(I группа основная) позволило выделить информативные признаки и системы, ответственные за формирование данной патологии в III триместре. Клиническая интерпретация признаков сформировала три основные группы нарушений гомеостаза, укладывающихся в картину следующих синдромов: иммуносупрессии, ДВС, эндотоксикоза, развившихся, преимущественно, на фоне гипокинетического типа кровообращения.

На следующем этапе был проведен сравнительный анализ между информативными показателями гомеостаза (идентифицированы нами по результатам исследования в I группе) характерными для тяжелого гестоза и описанными в литературе критериями ССВО у больных в критическом состоянии иной этиологии [23] (табл. 1).

Анализ табл. 1 однозначно позволяет сделать заключение об идентичности характера метаболических изменений при тяжелом гестозе и ССВО иной этиологии.

Данный тезис послужил отправной точкой дальнейших исследований.

Последующий многофакторный корреляционный анализ, проведенный между значениями аналогичных показателей гомеостаза у небеременных женщин, в динамике физиологической беременности (I–II–III триместры) и у пациенток с гестозом разной степени тяжести с одной стороны, оценкой состояния пациентки и тяжести гестоза как нозологической формы с другой, позволили выявить наиболее информативные признаки (табл. 2) и системы организма (табл. 3), ответственные за инициацию и развитие гестоза, начиная с I триместра беременности и оценить динамику их изменений.

К наиболее информативным системам (табл. 3), с учетом рейтинга составляющих их признаков, были отнесены следующие: гематологическая, гемостаза, эндотелиальная, иммунная, белков острой фазы, гемодинамики, эндотоксикоза, фетоплацентарного

Динамика информативности мобильных систем организма в течение гестации

Мобильные системы	Степень информативности		
	I триместр	II триместр	III триместр
Иммунная	0,80	0,76	0,76
Гематологическая	0,94	0,80	0,70
Эндотелиальная	0,60	0,72	0,52
Гемостаз	0,69	0,72	0,74
Белки острой фазы	0,50	0,55	0,60
Функциональная система детоксикации	0,50	0,64	0,70
Гепатобиллиарная	0,54	0,58	0,59
Гемодинамики	0,50	0,54	0,70
Мочевыделительная	0,40	0,55	0,80

комплекса, мочевыделительная, степень информативности которых в динамике гестации менялась.

В I триместре наиболее информативными были гематологическая и иммунная системы, что соответствует современным представлениям о приоритете активации этих систем в начале гестации, их роли в формировании «естественной» толерантности организма матери к плоду. Данный тезис остался актуальным на протяжении всего изучаемого периода гестации. Система гемостаза тесно коррелировала с иммунной системой ($r = +0,94$) и занимала второе место по степени информативности в течение всего гестационного периода. Наибольшую динамику претерпевала эндотелиальная система. Информативность системы белков острой фазы в течение гестации также волнообразно изменялась, достигая своего пика к III триместру.

Рассматривая динамику характера изменений информативных показателей строго по логической цепи: гомеостаз здоровой небеременной женщины — при физиологической беременности —

при беременности, осложненной гестозом различной степени тяжести, однозначно можно прийти к заключению, что признаки и системы, формирующие метаболическую картину организма при критическом состоянии (тяжелый гестоз) с разной степенью вовлеченности, присутствуют уже при физиологической беременности. Данное положение, а также технология слоистых нейронных сетей в сочетании с критериями закона биологической значимости позволило сформировать примерную функциональную схему развития ССВО при беременности (табл. 4) с верификацией стадий синдрома. Последующее сопоставление стадий ССВО, положенное нами в оценку характера течения беременности с традиционными критериями гестоза позволило классифицировать степень тяжести гестоза с учетом стадийности ССВО (табл. 4).

Клиническая интерпретация представленных в табл. 4 показателей позволяет высказать предположение, что, возможно, механизм развития ССВО при беременности, а, следовательно, и гестоза выглядит следующим образом: вза-

имодействие аллоантигена (плод) посредством транспортных белков со специфическими рецепторами клеток (макрофаги, эндотелиоциты, тромбоциты) приводит к активации этих клеток, выраженной на первом этапе, в их количественном увеличении. Эта активация сопровождается выделением первичных цитокинов IL-1 и TNF α , которые, в свою очередь, способствуют выбросу вторичных цитокинов и активации биорегуляторных ферментных систем. Указанные процессы реализуются в повышенной сосудистой проницаемости, вазодилатации или ангиоспазме, повреждении эндотелия и гиперкоагуляционном состоянии с исходом в ДВС-синдром. Последний наряду с гемодинамическими нарушениями и снижением тканевой перфузии лежит в основе ишемии плаценты, обуславливая тем самым развитие плацентарной недостаточности, и тканевой гипоксии приводящей, как правило, к развитию полиорганной недостаточности, являющейся наиболее частой причиной смерти при тяжелых гестозах.

В заключение следует отметить что, как свидетельствуют результаты наших исследований, ССВО при беременности по своим параклиническим, морфологическим, клиническим признакам соответствует ССВО иной этиологии. Его своеобразие заключается прежде всего в особенностях гомеостаза при физиологической беременности (активация иммунной, эндотелиальной систем, «физиологической» гиперкоагуляции беременных), характер изменений которых соответствует 1 ст. классического ССВО, описанного Bone [26], на которой функциональная адаптация организма к беременности заканчивается. Данное состояние, выраженное в напряжении основных систем жизнеобеспечения сохраняется на протяжении всей беременности и, с одной стороны, носит защитно-приспособительный характер, а с другой — является преморбид-

Информативные показатели-критерии гомеостаза, характеризующие стадии развития ССВО

ным фоном инициации патологического процесса. Доказательством этого является то, что в дальнейшем (при наличии отягощенного акушерского анамнеза, экстрагенитальной патологии, респираторно-вирусной инфекции и т. д.) имеет место избыточная стимуляция системы коагуляции, включая и уровень сосудистого ложа плаценты (ишемия-некроз сосудов плаценты – плацентарная недостаточность) с развитием генерализованного ДВС-синдрома. Очевидно, это связано с особым характером функционирования системы детоксикации при беременности, приводящей при определенных условиях к несостоятельности элементов данной системы, и развитию эндотоксикоза. В этом случае эндотоксин запускает альтернативный путь активации системы свертывания, исходом которого также является развитие тяжелых гемокоагуляционных расстройств, обуславливающих возникновение тканевой гипоксии и, как следствие, полиорганную недостаточность. Вероятнее всего, оба пути развития ССВО протекают параллельно, представляя собой своеобразный двойной порочный круг, обуславливающий как быстроту развития ССВО, так и особенность его течения при беременности.

Резюмируя результаты наших исследований, можно сформулировать несколько положений:

1. Динамика исследуемых показателей в группе с физиологически протекающей беременностью (напряжение иммунного гомеостаза, повышение коагуляционного потенциала крови, гиперфункция эндотелиальной системы, острофазная реакция) свидетельствует о том, что реакция организма на беременность, по своей сути, близка, или даже идентична, реакции на любой другой фактор, иницирующий возникновение ССВО. Другими словами, ответная реакция организма женщины на беременность подчиняется общебиологическому закону взаимоотношения организма с окру-

Стадии ССВО	Характер течения беременности	Изучаемые показатели	Значения признаков (качественные и количественные)
1 стадия			
1а подстадия	Физиологическое течение	1. Макрофаги 2. Эндотелиоциты 3. Лимфоциты 3 типа 4. Комплемент	1. 1,41–2,02 % 2. 6,8–12,6 × 10 ⁴ 3. 38,9–45,94 % 4. 95–110 %
1б подстадия	Физиологическое течение Гестоз легкой степени	1. Макрофаги 2. Эндотелиоциты а) в кровотоке б) в стенке капилляра плодового русла плаценты (ЭМ) 3. Тромбоциты (актив) 4. Комплемент 5. Локальный выброс цитокинов IL-1 TNFα	1. 1,41–2,02 % 2. 6,8–12,6 × 10 ⁴ + изменения структуры не более 25 % площади цитоплазмы гиперплазия органоидов эндотелиоцитов, увеличение десмосомных контактов, четкость базального слоя 3. 165,4–129,8 × 10 ⁹ 4. 95–110 % 5. 0,71–1,25 30,4–47,5
2 стадия			
2а подстадия	Гестоз средней степени	1. Микрофаги 2. Эндотелиоциты а) в кровотоке б) эндотелий стенки капилляра плодового русла 3. Базофилы 4. Тучные клетки 5. Лимфоциты 3 типа 6. Комплемент 7. Фетальные эритроциты венозной крови 8. IL-6 9. УИ 10. ОПСС 11. стр. АД	1. 2,34–2,53 % 2. 12,6–13,5 × 10 ⁴ + изменения структуры не более 50% площади цитоплазмы вакуолизация цитоплазмы эндотелиоцита, размытость базального слоя, неравномерность распределения хроматина в ядре, отек периваскулярной ткани 3. 1–5% 4. 1–15% 5. 45,9–58,6% 6. 145–150% 7. 2,5–4,6% 8. 5,15–22,0 пкг/мл 9. 32,1–34,1 мл/м ² 10. 1100,6–1305,1 дин. сек. см-5 11. 0,068–0,011
2б подстадия	Гестоз средней степени, гестоз тяжелой степени	1. Макрофаги 2. Эндотелиоциты а) в кровотоке б) эндотелий стенки капилляра плодового русла 3. Тромбоциты (актив) 4. Базофилы 5. Тучные клетки	1. 2,53–4,2% 2. 13,5–18,8 × 10 ⁴ + изменения структуры не более 75% площади цитоплазмы вакуолизация и отек цитоплазмы эндотелиоцитов, очаговая деструкция органоидов, частичная маргинация хроматина в ядрах 3. 129,8–108,3 × 10 ⁹ /л 4. 5–8% 5. 15–20%

Таблица 4 (продолжение)

Информативные показатели-критерии гомеостаза, характеризующие стадии развития ССВО			
Стадии ССВО	Характер течения беременности	Исследуемые показатели	Значения признаков (качественные и количественные)
		7. Комплемент 8. Фетальные эритроциты венозной крови 9. IL-6 10. Фибронектин 11. Гистамин в крови 12. Брадикинин 13. Д-димеры 14. Проба Раби 15. Активность быстродействующих антиплазминов 16. Плазминоген 17. Фетальные эритроциты в вагинальном содержимом 18. УИ 19. ОПСС 20. стр. АД 21. МСМ эритроцита 22. Серотонин в крови	7. 145–150% 8. 4,6–9,7% 9. 22,0–69,9 пкг/мл 10. 239,5–320,8 мкг×мл ⁻¹ 11. 145,4–158,6 нмоль/л 12. 118,2–133,4 нмоль/л 13. 0,1–0,16 нг/мл 14. < 1 15. 8,05–4,45% 16. 120,0–135,1% 17. 4,65–10,4 % 18. 37,01–28,9 мл/м ² 19. 1576,64–2385 дин. сек. см-5 20. 0,064–0,038 21. 5,59–6,11 22. 455–472 нмоль/л
3 стадия			
3 стадия	Гестоз тяжелой степени, гестоз тяжелой степени с развитием полиорганной дисфункции	1. Макрофаги 2. Эндотелиоциты а) в кровотоке б) эндотелий стенки капилляра плодового русла 3. Тромбоциты (актив) 4. Базофилы 5. Тучные клетки 7. Комплемент 8. Фетальные эритроциты венозной крови 9. IL-6 10. Фибронектин 11. Гистамин в крови 12. Брадикинин 13. Д-димеры 14. Проба Раби 15. Активность быстродействующих антиплазминов 16. Плазминоген 17. Фетальные эритроциты в вагинальном содержимом 18. Вязкость крови 19. УИ 20. ОПСС 21. стр. АД 22. МСМ эритроцита 23. Серотонин в крови	1. > 4,25% 2. 18,9–29,2×10 ⁴ + изменения структуры более 75 % площади цитоплазмы тотальная маргинация хроматина в ядрах, лизис отдельных эндотелиоцитов, деструкция окружающей перикапиллярной ткани 3. 108,3–80 ×10 ⁹ /л 4. > 8% 5. 20–25% 7. 150–175% 8. > 10% 9. 70–97,3 пкг/мл 10. > 320,8 мкг×мл ⁻¹ 11. > 160 нмоль/л 12. 133,5–150,8 нмоль/л 13. 0,2–3 нг/мл 14. < 1 15. 4,45–2,05% 16. 135,1–150% 17. > 15,4% 18. 1,85–2,14 у. ед. 19. 28,9–21,1 мл/м ² 20. 2385–2663,9 дин. сек. см-5 21. 0,038–0,064 22. 6,11–8,25 23. 470–450 нмоль/л

жающей средой, описываемому как синдром системного воспалительного ответа.

2. В этом плане физиологическая беременность отличается от беременности осложненной гестозом лишь степенью выраженности ответной реакции, а не принципиальными различиями в патогенетических механизмах. Выявленный комплекс изменений рассматривается нами как компенсаторно-приспособительная реакция организма беременной на антигенную стимуляцию.

3. Полученные нами предварительные данные позволяют проследить динамику прогрессирования ССВО от ранних его проявлений до развития острофазной реакции при гестозе тяжелой степени на примере морфофункциональных изменений эндотелиальной системы беременной.

4. Проведенные исследования и анализ предварительных результатов убедительно свидетельствуют о необходимости продолжения работы в данном направлении, особое внимание уделяя диагностике доклинических критериев ССВО, как функциональной основы гестоза и последующей манифестации его стадий, что позволило бы переосмыслить традиционный подход к лечению гестоза.

Литература

1. Айламазян Э. К. Неотложная помощь при экстремальных состояниях в акушерской практике.— СПб, 1993.—С. 281.
2. Боун Р. Сепсис и септический шок.— В сб.: Актуальные проблемы анестезиологии и реаниматологии, Архангельск, 1995, С. 125–139.
3. Вальков А. Ю., Ходасевич Л. С. Медиаторы воспаления в патогенезе инфекционно-токсического шока менингококковой этиологии // Архив патологии.—2000.— Т. 62, № 2.— С. 52–59.
4. Гологорский В. А., Гельфанд Б. Р., Богдатыев В. Е. и

- др. Синдром полиорганной недостаточности у больных перитонитом // Хирургия.—1988. № 2.— С. 73–76.
5. Зильбер А. П. Этюды критической медицины. Т. 1.— Петрозаводск.—1995.
6. Кулаков В. И., Серов В. Н., Абубакирова А. М., Баранов И. И. Акушерские кровотечения.— М., 1998.— 96 с.
7. Кулаков В. И., Мурашко Л. Е. Новые подходы к терминологии, профилактике и лечению гестоза // Акуш. и гинек.— 1998.— № 5.— С. 3–6.
8. Лейдерман И. Н. Синдром полиорганной недостаточности (ПОН). Метаболические основы (часть 2) // Вестник интенсивной терапии.—1999.— № 3.— С. 13–17.
9. Макацария А. Д., Мищенко А. Л. Значение и возможности исследования тромبوцитарного звена системы гемостаза в акушерско-гинекологической практике // Акуш. и гинек.—1985.— № 10.— С. 71–77.
10. Макацария А. Д., Мухитдинова Т. К., Мищенко А. Л. и соавт. Патогенез, принципы профилактики и терапии различных видов коагулопатий в акушерской практике // Акуш. и гинек.—1999.— № 6.— С. 11–16.
11. Медвинский И. Д., Юрченко Л. Н., Мазуров А. Д. Маркеры эндотелиальной дисфункции // Сборник статей Всероссийской конференции «Перинатальная кардиология» Екатеринбург, 1998.— С. 157–163.
12. Медвинский И. Д., Юрченко Л. Н., Пестряева Л. А. и др. Современный взгляд на концепцию развития полиорганной недостаточности при гестозе // Всероссийская научно-практическая конференция. «Перинатальная анестезиология и интенсивная терапия матери, плода и новорожденного».— Екатеринбург, 1999.— С. 25–32.
13. Медвинский И. Д. Синдром системного воспалительного ответа при гестозе // Вестник интенсивной терапии.— 2000.— № 1.— С. 21–24.
14. Медвинский И. Д., Зислин Б. Д., Юрченко Л. Н. Концепция развития полиорганной недостаточности на модели гестоза // Анестезиология и реаниматология.— 2000.— № 3.— С. 48–52.
15. Нарциссов Р. П. Ферментный статус лимфоцитов как показатель состояния внутренних органов и развития организма в целом. Митохондриальные болезни. Сборник статей.— Москва, 1999.— 51 с.
16. Пальцев М. А. Морфология апоптоза // Архив патологии.— 2000.— Т. 62, № 5.— С. 11–18.
17. Савельева Г. М., Федоров М. В., Клименко П. А., Сичинава Л. Г. Плацентарная недостаточность.— М.: Медицина.— 1991.— С. 276.
18. Савельева Г. М., Шалина Р. И. Современные проблемы этиологии, патогенеза, терапии и профилактики гестозов // Акуш. и гинек.—1998.— № 5.— С. 6–9.
19. Серов В. Н., Стрижаков А. Н., Макин С. А. Практическое акушерство.— М.: Медицина, 1997.— 301 с.
20. Серов В. Н. Акушерский сепсис-диагностика и терапия. Материалы 2 Российского форума «Мать и дитя», Москва, 18–22 сентября 2000 г.— С. 130–131.
21. Стрижаков А. Н., Мусаев З. М. Патогенез системных нарушений гемодинамики и выбор оптимальной акушерской тактики у беременных с гестозом // Вестник Росс. Академии наук.— 1999.— № 1.— С. 51–57.
22. Шабунина-Басок Н. Р., Медвинский И. Д., Юрченко Л. Н. и соавт., Морфологические эквиваленты синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) на модели гестоза // Вестник интенсивной терапии.— 2001.— № 2.— С. 58–61.
23. Шано В. П., Гольмамедов Ф. И., Нестеренко А. Н. и др. Варианты лечения критических состояний с учетом патогенеза SIRS – синдрома системного воспалительного ответа // Анестезиология и реаниматология.— 1997.— № 6.— С. 48–53.
24. Ackerman M. H., Evans N., Ecklund M. M. Systemic inflammatory response syndrome, sepsis, and nutritional support // Critical care nursing clinics of north America.— 1994, v. 6, № 2.— P. 321–340.
25. Baue A. E. Multiple organ failure-introduction // World J. Surg.— 1996.— Vol. 20.— № 4.— P. 385.
26. Bone R. C. Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: what we do and do not know about cytokine regulation // Critical Care Medicine.— 1996.— V. 24 — № 1.—P.163–72.
27. Buhimschi I. A., Saade G. R., Chwalisz K., Gartfield R. E. The nitric oxid in pre-eclampsia: pathophysiological implications // Human Reproduction Update.— 1998.— vol.4,— № 1.— P. 25–42.
28. Cerra F. Multiple Organ Failure Syndrome // Hosp. Pract.,— 1990 — V. 25.— P.169–176.
29. Clark S.L., Cotton D.B., Hankins G.D.V. Handbook of critical care obstetrics.— Boston: Blackwell scientific publications, 1994.— P. 118–119.
30. Halim A., Bhuiyan A. B., Azim F. A. et al. Blood coagulation and fibrinolysis in eclamptic patients and their correlation with the clinical signs // Gynecol.-Obstet. Invest.— 1995.— Vol. 39, № 2.— P. 97–102.
31. Muttukrishna S., Knight P. G., Groome N. P. et al. Activin A and inhibin A as possible endocrine markers for preeclampsia // Lancet.— 1997.— № 349.— P. 1285–1288.
32. Nakashima A., Kobayashi T., Terao T. Fibrinolysis during normal pregnancy and severe preeclampsia relationships between plasma levels of plasminogen activators and inhibitors // Gynecol.-Obstet.-Invest.— 1996.— Vol. 42, № 2.—P. 95–101.
33. Ramdenee GR, Matah M, Bhatia BD, Sen MR, Swain S. Immunoglobulin G and complement C# levels in pregnancy induced hypertension // Indian Pediatr.— 1995.— Vol. 32 (2).— P. 179–183.

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДА БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ ХРОМОСОМНОМ МОЗАИЦИЗМЕ, ОГРАНИЧЕННОМ ПЛАЦЕНТОЙ

Исследовано течение беременности и ее исходы у 12 пациенток с ограниченным плацентарным мозаицизмом.

Среди них у 5 беременных отмечался повышенный уровень свороточного ХГЧ (>2 МоМ).

В группе беременных с плацентарным мозаицизмом обнаружено достоверное повышение сосудистой резистентности в маточных артериях при сроках беременности 20 и 36 недель.

В одной трети случаев беременность завершилась преждевременно, в четверти случаев установлена гипотрофия плода. Практически во всех плацентах обнаружены морфологические признаки нарушения созревания ворсин и плацентарной недостаточности. Полученные результаты отражают возможное негативное влияние хромосомного мозаицизма в плаценте на течение и исход беременности.

В настоящее время одной из серьезных проблем пренатальной диагностики хромосомных заболеваний является хромосомный мозаицизм. Под хромосомным мозаицизмом понимают наличие в тканях индивидуума, произошедшего из одной зиготы, двух или более клеточных линий с различным кариотипом [8]. При этом клетки с нормальным и аномальным кариотипами могут наблюдаться во всех тканях организма (генерализованный, истинный мозаицизм), или ограничиваться какими-либо тканями (ограниченный мозаицизм). Как правило, хромосомный набор, выявляемый у плода, представлен и в плаценте. Однако, при цитогенетическом исследовании клеток ворсин хориона, полученных при хорионбиопсии, приблизительно в 2% случаев встречаются хромосомные аномалии, наиболее часто трисомии, ограниченные плацентой [9].

Данные литературы о влиянии плацентарного мозаицизма на течение и исход беременности неоднозначны. Предполагается, что некоторые осложнения и неблагоприятные исходы беременности могут быть связаны с наличием ограниченного плацентарного мозаицизма. По данным Johnson at.al. (1990), общие потери плодов при беременностях с ограниченным плацентой хромосомным мозаицизмом достигают 16,7% по сравнению с 2,3% в общей популяции [7]. Около 2% беременностей, развивающихся при наличии мозаицизма в плаценте, завершаются спонтанными абортми до 28 недель [11]. Высокая частота плацентарного мозаицизма наблюдается в последках спонтанных абортусов, погибших плодов [8] и плодов с

синдромом задержки развития (СЗРП) [16]. В исследовании, проведенном Leshot N.J., Schuring-Vlot G. H. (1996), было выявлено, что при наличии хромосомного мозаицизма в плаценте в 12,3% случаев наблюдался синдром задержки развития плода [11]. Предполагается, что патологические исходы беременности чаще встречаются при наличии ограниченного плацентой мозаицизма по хромосомам 9, 16, 22, для которых наиболее характерно мейотическое происхождение мозаицизма [13].

Наряду с этим, было продемонстрировано [14], что большая часть беременностей, сочетающихся с плацентарным мозаицизмом, протекает без осложнений и завершается рождением здоровых детей, не отличающихся по гестационному возрасту, весу и оценке по шкале АПГАР при рождении от детей контрольной группы. Не выявлено связи между наличием плацентарного мозаицизма по трисомии 8, 12, половым хромосомам и акушерскими осложнениями [6, 15, 17].

Целью настоящего исследования является анализ течения беременности и ее исходов при наличии ограниченного плацентой хромосомного мозаицизма, выявленного в результате цитогенетической пренатальной диагностики.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 12 беременных с ограниченным плацентарным мозаицизмом, выявленным в результате инвазивной пренатальной диагностики в НИИАГ им. Д. О. Отта.

Показания к пренатальному кариотипированию и структура, выявленной в результате цито-

генетического исследования патологии хориона, и данные биохимического исследования маркерных сывороточных белков, представлены в таблице 1.

Возраст беременных находился в пределах от 22 до 44 лет, при этом большинство женщин (7) было старше 35 лет.

Данная беременность была первой у одной женщины. 7 женщин были повторнородящими, предшествующие роды у них протекали без осложнений. Самопроизвольные аборт в анамнезе были у 4, медицинские аборт — у 6 женщин. У 7 пациенток наблюдались гинекологические заболевания, в числе которых — миома матки (у 3), хронический аднексит (у 3) и эрозия шейки

матки (у 2). Четыре пациентки перенесли до беременности генитальные инфекции (микоплазмоз, уреоплазмоз, хламидиоз), по поводу которых все получали лечение. Во время данной беременности в 2 случаях проводилась антибактериальная терапия в связи с выявленным уреоплазмозом (№ 3, 10).

С помощью ультразвукового диагностического прибора ALOKA-SSD2000, начиная с 20 недель беременности, с интервалом в 4 недели всем беременным производили ультразвуковое исследование, при котором измеряли основные фетометрические параметры (бипариетальный размер, окружность головки и животика, длина бедренной кости), исключали пороки развития плода. В эти же

сроки беременности выполняли доплерометрические исследования кровотока в артерии пуповины, средней мозговой артерии плода и в маточных артериях. При оценке кривых скоростей кровотока (КСК) вычисляли систоло-диастолическое отношение (СДО), индекс пульсации (ИП) и индекс резистентности (ИР). Полученные данные сопоставлялись с нормативными таблицами [1, 2].

Уровни АФП и ХГ в сыворотке крови беременных определяли в сроки 15–19 недель иммуноферментным методом. Полученные концентрации белков пересчитывали относительно средних норм для каждого срока беременности по специальным нормативным таблицам и выражали в МоМ

Таблица 1

Результаты биохимических и цитогенетических исследований в группе беременных при наличии ограниченного плацентарного мозаицизма

№*	Показания для пренатального кариотипирования	Срок беременности, нед.	Результаты биохимического скрининга		Кариотип клеток хориона	Доля аномальных клеток в препарате, %
			АФП МоМ	ХГЧ МоМ		
1	Возраст	19	0,9	4,0	45, X [1]/46, XY, 9qh+[11]	8,3
2	Возраст	14	0,9	—	45, XY, -14, -21, +t(14;21) [3]/46, XY [17]	15
3	Возраст	16	1,5	0,9	48, XX, +7, +7[2]/46, XX, [17]	10,5
4	Возраст	16	0,9	0,5	47, XX, +3[1]/46, XX [12]	7,7
5	Возраст	17	—	—	47, XX, +C[1]/46, XX[5]	16,7
6	Возраст	13	—	—	47, XY, +7[1]/46, XY, [21]	4,5
7	Рождение ребенка с болезнью Дауна в анамнезе	10	2,9	5,2	48, XX, +C, +18[1]/47, XX, +C[3]/46, XX[21]	16
8	Рождение ребенка с болезнью Дауна в анамнезе	10	0,8	1,0	47, XX, +3[9]/46, XX[14]	39,1
9	Биохимические маркеры	19	0,9	2,8	47, XY, +mar[2]/46, XY[11]	15,3
10	Биохимические маркеры	18	1,0	2,4	47, XY, +C[1]/46, XY[27]	3,6
11	Рождение ребенка с МВПР в анамнезе	12	1,1	4,4	46, XY, 9ph, +7, -19[1]/46, XY, 9ph[31]pat	3,1
12	Привычное невынашивание	19	2,4	1,3	45, X[1]/45, XX[7]	12,5

* Номера пациентов в тексте и таблицах соответствуют таковым в данной таблице.

МВПР — множественные врожденные пороки развития.

(multiply of median). Повышенными считали уровни АФП и ХГЧ более 2,0 МоМ.

Для оценки соответствия весовых показателей новорожденных сроку гестации пользовались центильными таблицами (Дементьева Г. М., 1981, Полачек К., 1986). Массу тела новорожденного ниже 25, 10 и 5 процентиля для соответствующего срока беременности и расценивали как гипотрофию плода соответственно I, II и III степени.

Гистологическое исследование плацент выполнено в лаборатории патоморфологии НИИАГ им. Д. О. Отта. При микроскопическом исследовании изучали состояние пуповины, децидуальной и хориальной пластинок, экстраплацентарных оболочек, ворсин всех калибров и межворсинчатого пространства. Оценивали зрелость ворсин хориона и наличие морфологических признаков хронической плацентарной недостаточности [4].

Результаты и обсуждение

Настоящая беременность у всех наблюдаемых наступила спонтанно. Ранний токсикоз от-

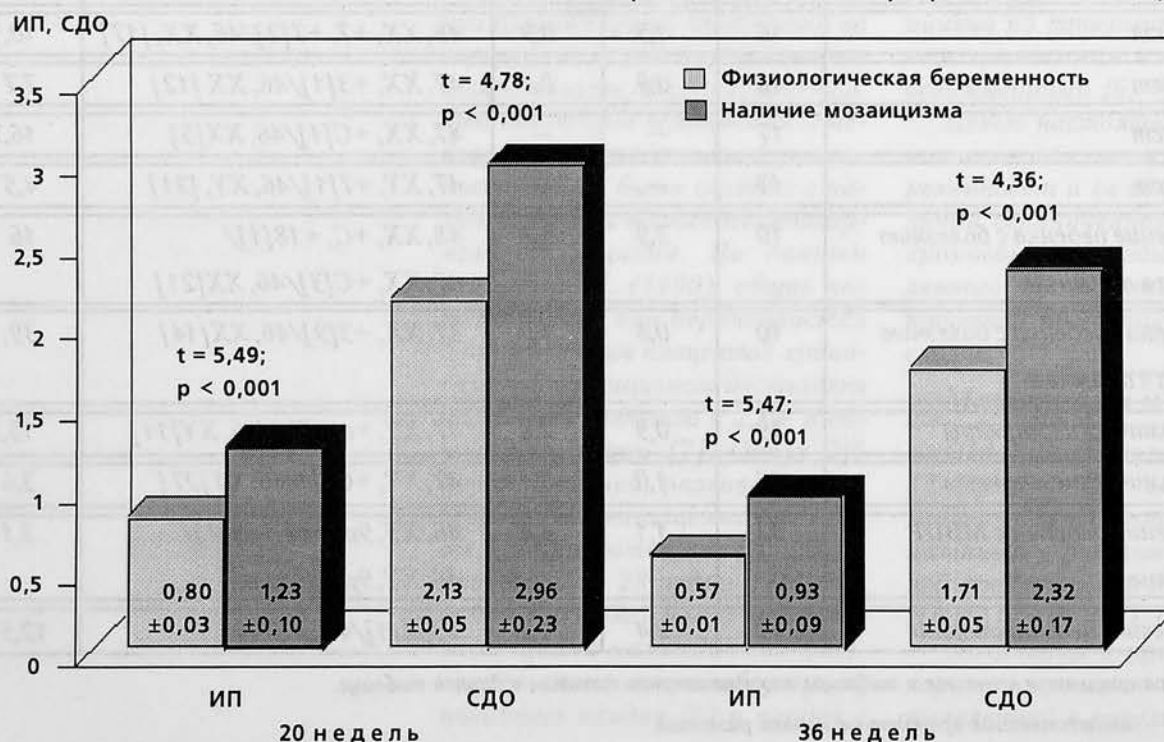
мечен у 2 пациенток (№ 3, 6). Одна беременная перенесла в первом триместре беременности ОРВИ с повышением температуры тела (№ 2). Стационарное лечение в связи с угрозой прерывания беременности в первом триместре наблюдалось в пяти случаях.

Средний уровень АФП составил $1,33 \pm 0,56$ МоМ, ХГЧ — $2,49 \pm 1,41$ МоМ. Согласно данным литературы, повышенный (>2 МоМ) уровень ХГЧ в сыворотке крови отмечается примерно в половине случаев (54%) беременностей с ограниченным плацентарным мозаицизмом [12]. Известно, что при некоторых хромосомных аномалиях, в частности, при болезни Дауна, у плода уровень материнского сывороточного ХГЧ повышен, что связывают с недостаточной зрелостью трофобласта, который синтезирует повышенное количество гормона [10]. Можно предположить, что при мозаичном варианте анеуплоидии общая продукция ХГЧ изменяется за счет его повышенной продукции в аномальных областях плаценты.

При оценке КСК в артерии пуповины на протяжении второй

половины беременности, средние значения показателей сосудистой резистентности (ИП и СДО) в исследуемой группе не имели достоверных различий с таковыми среди женщин с физиологически протекавшей беременностью [1], тогда как в маточных артериях данные показатели были достоверно выше среди беременных с плацентарным мозаицизмом при сроках беременности 20 и 36 недель (рис. 1). Согласно исследованиям, опубликованным в литературе, выявление повышения сосудистой резистентности в маточных артериях в 20–24 недели беременности позволяет прогнозировать такие акушерские осложнения, как гестоз и СЗРП [2]. В нашем исследовании при изучении КСК в маточных артериях при сроке беременности 20 недель, значение ИП превысило границы нормы для данного срока (более 95 процентиля) у 7 пациенток (№ 1, 2, 3, 5, 8, 10, 11). У 3 из них повышенная сосудистая резистентность в маточных артериях сохранялась на протяжении всей второй половины беременности (№ 2, 8, 10). Токсикоз второй половины беременности отмечался в 4 случаях: в

Рис. 1. Показатели сосудистой резистентности в маточных артериях у беременных при наличии ограниченного плацентарного мозаицизма и при физиологической беременности



одном случае выявлены отеки беременных (№ 8), в двух — нефропатия-I (№ 5, 11) и в одном — нефропатия-II (№ 10). У 2 пациенток произошли преждевременные роды (№ 1, 10) и у одной из них (№ 10) наблюдалась гипотрофия новорожденного.

Известно, что основным патофизиологическим механизмом развития гемодинамических нарушений в маточных артериях при беременности является неполная инвазия трофобласта в спиральные артерии, что приводит к повышению сосудистой резистентности в бассейне этих артерий [2]. Физиологические преобразования спиральных артерий происходят на протяжении первого и второго триместров беременности и сопровождаются трофобластической инвазией сначала в децидуальные, а затем, и в миометральные сегменты. Можно предположить, что наличие на данных этапах аномальных клеточных клонов, способно нарушить инвазивную способность трофобласта.

Осложнения беременности и ее исход у женщин при различных типах хромосомного мозаицизма в плаценте представлены в таблице 2. Различные формы гестоза были диагностированы у 7 беременных: в 3 случаях — отеки беременных (№ 7, 8, 12), в 2 — нефропатия-I (№ 5, 11) и в 1 случае — нефропатия-II (№ 10). Признаки угрожающего прерывания беременности во второй ее половине наблюдались в 6 случаях (№ 1, 4, 6, 9, 10, 11).

В одном случае у повторнородящей 39 лет с неотягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом, в плаценте которой была выявлена мозаичная форма трисомии 7 (№ 6), произошел самопроизвольный выкидыш при сроке беременности 26 недель. Отсутствие у данной пациентки других вероятных этиологических факторов, приводящих к прерыванию беременности, позволяет предположить участие плацентарного

мозаицизма в патогенезе невынашивания.

У трех повторнобеременных первородящих женщин (№ 1, 9, 10), не имевших экстрагенитальной патологии, беременности завершились преждевременными родами при сроках беременности 36–37 недель. В одном случае (№ 1) у беременной 40 лет в анамнезе были самопроизвольные выкидыши ранних сроков. В другом случае (№ 9) у беременной был выявлен уреамплазмоз, что не позволяет исключить участие инфекционного агента в преждевременном прерывании беременности. В третьем случае у беременной 26 лет с неотягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом преждевременные роды произошли на фоне тяжелой формы гестоза (нефропатии-II), сочетающегося с гипотрофи-

ей плода. В остальных случаях беременность завершилась срочными родами.

Масса доношенных детей при рождении составила в среднем $3528,75 \pm 398,75$ г (от 2800 до 4350 г), рост — $51,2 \pm 1,8$ см (от 48 до 53 см). Среди недоношенных детей средняя масса при рождении составила $2606,67 \pm 137,78$ г, рост — $45,7 \pm 1,1$ см. Гипотрофия новорожденного I степени установлена в 3 случаях (№ 7, 9, 10).

Во всех исследованных плацентах было выявлено нарушение нормальной гистологической структуры и морфологические признаки плацентарной недостаточности. В 7 из 8 случаев обнаружены выраженные признаки нарушения дифференцировки и созревания ворсин хориона по типу промежуточных незрелых ворсин

Таблица 2

Акушерские осложнения беременности и ее исходы у пациенток с различными типами плацентарного мозаицизма

№	Угроза прерывания беременности		Гестоз	Исход беременности	Срок родов, нед.	Новорожденный	
	< 16 нед	> 16 нед				Вес, г	Рост, см
1	+	+	—	Преждевременные роды	36	2650	47
2	—	—	—	Срочные роды	37	3340	51
3	—	—	—	Срочные роды	40	3950	55
4	—	+	—	Срочные роды	38	2880	49
5	—	—	Нефропатия-I	Срочные роды	40	4350	53
6	—	+	—	Поздний самопроизвольный аборт			
7	+	—	Отеки	Срочные роды	38	2800	48
8	—	—	Отеки	Срочные роды	38	3560	50
9	—	+	—	Преждевременные роды	37	2770	46
10	+	+	Нефропатия-II	Преждевременные роды	36	2400	44
11	+	+	Нефропатия-I	Срочные роды	40	3850	53
12	+	—	Отеки	Срочные роды	38	3500	51

(№ 1, 7, 9), или диссоциированное созревание (№ 4, 8, 10, 12). Считается, что персистенция промежуточных незрелых ворсин при сохранении их морфофункциональной активности возникает при раннем антенатальном повреждении, в период от 8 до 18 недель гестации [3]. При этом основным патогенетическим механизмом нарушения является недостаточная повторная инвазия трофобласта в миометральные сегменты спиральных артерий.

Предполагается, что при наличии мозаицизма в плаценте исход беременности зависит от многих факторов, в том числе, от того, какая хромосома вовлечена в данный процесс, а также от происхождения мозаицизма (митотическое или мейотическое), степени выраженности анеуплоидии и наличия однородительской дисомии [17].

По результатам наших исследований, наиболее часто в мозаицизм были вовлечены хромосомы 3, 7, 11 и X. По данным других авторов плацентарный мозаицизм наиболее характерен для хромосом 2, 7, 9, 15, 16, 22 [9]. Данные разногласия могут объясняться различием используемых методов цитогенетической диагностики, применяемых в разных странах, и наличием связи анеуплоидии по определенным хромосомам с определенными тканями. Так, для анеуплоидии по хромосоме 2 наиболее характерна локализация в клетках мезенхимы, а по хромосоме 3 — в цитотрофобласте [17]. Ввиду того, что при использовании метода анализа «прямых» хромосомных препаратов оценивается кариотип цитотрофобласта, выявление мозаицизма, характерного для мезенхимальных клеток, не представляется возможным. Отсутствие случаев с мозаичной трисомией 16 в нашем исследовании может быть связано с тем, что в наше исследование были включены женщины с прогрессирующей беременностью, тогда как трисомия 16 наиболее часто

выявляется при ранних спонтанных абортах [5].

Частота неблагоприятных исходов беременности зависит от распространенности анеуплоидной линии в плаценте, однако, прогностическое значение степени анеуплоидии считается низкой [17]. Доля анеуплоидии в цитогенетических препаратах в нашем исследовании составила от 3,1% до 39,1%. Нам не удалось выявить зависимости между степенью анеуплоидии и наличием осложнений беременности. Так, в случае самопроизвольного позднего аборта, доля анеуплоидных клеток составила 4,5%, в случаях с гипотрофией плода — от 3,6 до 15,3%. Максимальное содержание аномальных клеток в препарате (39,1%) было обнаружено при беременности с мозаичной трисомией 3, завершившейся неосложненными срочными родами (№ 8). Однако, поскольку мы исследовали только трофобласт, нами не были учтены анеуплоидные клоны, возможно существующие в мезенхиме ворсин, что может исказить реальную степень анеуплоидии.

Предполагается, что исход беременности определяется хромосомой, вовлеченной в плацентарный мозаицизм. Отдельные хромосомы (2, 16, 22), вероятно, содержащие гены, отвечающие за факторы роста или функции плаценты, при наличии анеуплоидии могут в большей мере нарушать нормальное течение беременности [17]. По данным литературы, трисомия 7 достаточно часто обнаруживается в трофобласте, однако, ее присутствие, как правило, не оказывает существенного повреждающего влияния на рост и развитие плода [13]. В нашем исследовании в 4 случаях имел место дисбаланс хромосомы 7: в одном из них произошел поздний самопроизвольный аборт (№ 6), в другом — преждевременные роды и в 2 случаях (№ 3, 11) беременность завершилась рождением доношенных детей, соответствующих сроку гестации по весоростовым показателям.

Определенное влияние на функции плаценты и состояние плода может оказывать происхождение мозаицизма. Аномальные исходы беременности, включая СЗРП, в большей степени связаны с мейотическим происхождением анеуплоидии, при этом механизм возникновения мозаицизма зависит от вовлеченной в данный процесс хромосомы [13]. Так, соматическое (постмейотическое) происхождение трисомии наиболее характерно для хромосом 2, 7, 8, 10 и 12, тогда как мейотическое — для трисомий 9, 16 и 22 [13]. К сожалению, в исследованных нами случаях происхождение анеуплоидии не было установлено.

Медико-генетический анализ изученных нами случаев позволяет проследить характер основных акушерских осложнений при наличии ограниченного плацентой хромосомного мозаицизма. Так, у большинства пациенток наблюдались признаки угрожающего прерывания беременности на различных ее сроках, а также проявления плацентарной недостаточности, в отдельных случаях декомпенсированной, подтвержденной морфологически и приводящей к гипотрофии плода и новорожденного.

Таким образом, есть все основания рассматривать ограниченный плацентой хромосомный мозаицизм как фактор риска по возникновению акушерской и перинатальной патологии. Очевидна необходимость дальнейшего углубленного исследования данной проблемы с привлечением комплекса молекулярных, цитогенетических, биохимических и клинических методов с целью изучения роли индивидуальных хромосом и типа происхождения ограниченного плацентарного мозаицизма в нормальном и патологическом эмбриогенезе человека.

Литература

1. Коган И. Ю. Становление венозного кровообращения в фетоплацентарной системе в

течение нормально развивающейся беременности. Автореферат дисс. ...к.м.н.— Санкт-Петербург.— 1999.

2. Медведев М. В. Допплерография в акушерстве.— РАВУЗДПГ, «Реальное время».— 1999.— С. 20–44.

3. Милованов А. П. Патология системы мать-плацента-плод // Москва, «Медицина».— 1999.— С. 219–236, 275–305.

4. Полачек К. Физиология и патология новорожденных детей // Прага.— 1986.— С. 223–224.

5. Astner A., Schwinger E., Caliebe A., at al. Sonographically detected fetal and placental anomalies associated with trisomy 16 confined to the placenta. A case report and review of the literature // *Prenat. Diagn.*— 1998.— Vol. 18.— № 12.— P. 1308–1315.

6. Bischoff F. Z., Zenger-Hain J., Moses D., Van Dyke D. L., Shaffer L. G. Mosaicism for trisomy 12: four cases with varying outcomes // *Prenat. Diagn.*— 1995.— Vol. 15.— № 11.— P. 1077–26.

7. Johnson A, Warner R. J., Jackson L. G. Mosaicism in chorionic villus sampling: an association with poor

perinatal outcome // *Obstet. Gynecol.*— 1990.— Vol. 75. P. 573–77.

8. Kalousek D. K. Current topic: confined placental mosaicism and intrauterine fetal development // *Placenta.*— 1994.— Vol. 15.— № 3.— P. 219–30.

9. Kalousek D. K., Vekemans M. Confined placental mosaicism // *J. Med. Genet.*— 1996.— Vol. 33.— № 7.— P. 529–33.

10. Knoffler M. Regulation of HCG during normal gestation and in pregnancies affected by Down's syndrome // *Mol. Hum. Reprod.*— 1999.— Vol. 5.— № 10.— P. 895–97.

11. Leschot N. J., Schuring-Blom G. H., Van Prooijen-Knegt A. C., at al. The outcome of pregnancies with confined placental mosaicism in cytotrophoblast cells // *Prenat. Diagn.*— 1996.— Vol. 16.— № 8.— P. 705–712.

12. Morssink L. P., Sikkema-raddatz B., Beekhuis J. R., at al. Placental mosaicism is associated with unexplained second-trimester elevation of MShCG levels, but not with elevation of MSAFP levels // *Prenat. Diagn.*— 1996.— Vol. 16.— № 9.— P. 845–51.

13. Robinson W. P., Barrett I. J., Bernard L., et al. Meiotic origin of

trisomy in confined placental mosaicism is correlated with presence of fetal uniparental disomy, high levels of trisomy in trophoblast, and increased risk of fetal growth restriction // *Am. J. Hum. Genet.*— 1997.— Vol. 60.— № 4.— P. 917–27.

14. Roland B., Lynch L., Berkowitz G., at al. Confined placental mosaicism in CVS and pregnancy outcome. *Prenat. Diagn* // 1994.— Vol. 14.— № 7.— P. 589–93.

15. Saks E., McCoy M. C., Kelly T. E. Confined placental mosaicism for trisomy 8 and intra-uterine growth retardation // *Prenat. Diagn.*— 1998.— Vol. 18.— № 11.— P. 1202–1204.

16. Wilkins-Haug L., Roberts D. J., Morton C. C. Confined placental mosaicism and intrauterine growth retardation: a case-control analysis of placentas at delivery // *Am. J. Obstet. Gynecol.*— 1995.— Vol. 172.— № 1.— P. 44–50.

17. Wolstenholme J., Rooney D. E., Davison E. V. Confined placental mosaicism, IUGR, and adverse pregnancy outcome: a controlled retrospective U. K. collaborative survey // *Prenat. Diagn.*— 1994.— Vol. 14.— P. 345–361.

ЗНАЧЕНИЕ СИСТЕМНОЙ ЭНЗИМОТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ГНОЙНО- ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ПРИДАТКОВ МАТКИ

Исследовано влияние системной энзимотерапии на клиническое течение гнойно-воспалительных заболеваний придатков матки. Показано, что включение препарата системной энзимотерапии «Вобэнзим» в комплексное лечение пиосальпингита, пиосальпинкса, тубоовариального абсцесса, пельвиоперитонита значительно ускоряет процесс выздоровления, уменьшает частоту оперативных вмешательств на придатках матки, положительно влияет на сосудистотромбоцитарный гемостаз. Отмечена целесообразность назначения «Вобэнзима»: сокращается продолжительность антибактериального и инфузионного лечения, следовательно, уменьшается расход дорогостоящих препаратов, сокращается госпитальный койко-день.

Воспалительные заболевания женских половых органов относятся к наиболее часто встречающейся гинекологической патологии и отличаются такими особенностями клинического течения как склонность к хронизации, развитию спаечного процесса, формированию гнойных образований по типу пиосальпинкса, пиовара и др. Причины подобной клиники заключаются в меняющейся вирулентности и многообразии микрофлоры, вызывающей воспаление, нарушении иммунного ответа, сложностях, связанных с эффективным лечением (Цвелев Ю. В. и соавт., 1995; Савичева А. М., Башмакова М. А., 1998; Post M. et al., 1997; Gandhi G., Batra S., 1997 и др.).

Многочисленные исследования, проведенные в течение последних десятилетий, отчетливо показали, что на клиническое течение воспалительного заболевания и состояние репаративных процессов значительное влияние оказывают такие механизмы регуляции иммунных реакций как функция иммунно-компетентных клеток, продукция тех или иных цитокинов, уровень продукции патогенных иммунных комплексов и адгезивных молекул (Мазуров В. И. и соавт., 1999; Pigott R., Power Ch., 1993 и др.). Все указанные эффекты иммунитета успешно контролирует системная энзимотерапия (Wolf M., Ransberger K., 1970; Ransberger K. et al., 1991 и др.).

Учитывая это, было решено провести исследование влияния системной энзимотерапии на течение гнойно-воспалительных заболеваний придатков матки. В качестве препарата системной энзимотерапии был выбран «Во-

бэнзим», фирма Micos Pharma, Германия. В состав одной таблетки препарата включены: панкреатин 100 мг, папаин 60 мг, бромелаин 45 мг, липаза 10 мг, амилаза 10 мг, трипсин 24 мг, химотрипсин 1 мг, рутин 50 мг.

В исследование были включены 64 пациентки с гнойно-воспалительными образованиями придатков матки, поступившие на стационарное лечение в гинекологическое отделение Мариинской больницы. Двадцать девять из них получили традиционное лечение воспалительного процесса, у 35 к традиционному лечению был добавлен препарат «Вобэнзим» в суточной дозе 15 таблеток (по 5 таблеток 3 раза в сутки за 40–60 минут до еды). Назначение 15 таблеток в сутки объяснялось сравнительно низкой абсорбцией эндотелиоцитами тонкой кишки отдельных ферментов, входящих в состав препарата.

По характеру и тяжести воспалительного процесса группы пациенток существенно не отличались, и основными заболеваниями были пиосальпингит, пиосальпинкс, тубоовариальный абсцесс, осложненные пельвиоперитонитом, тазовым абсцессом, вторичным аппендицитом и фибринозно-гнойным оментитом (табл.1).

Длительность заболевания до госпитализации в общей группе пациенток колебалась от двух суток до трех месяцев (одно наблюдение), преимущественно составляла 7–14 дней. Четыре пациентки получили амбулаторное лечение в условиях женской консультации по поводу цистита, аднексита. Еще несколько больных занимались самолечением, принимали трихопол, ампиокс, другие препараты. В одном слу-

Объем гнойно-воспалительного процесса придатков матки

Заболевание	Традиционное лечение (n=29)		Традиционное лечение + Вобэнзим (n=35)	
	n	% ± m%	n	% ± m%
Пиосальпингит	17	58,6±9,1	21	60,0±8,3
Пиосальпинкс	4	13,8±6,4	5	14,3±5,9
Тубоовариальный абсцесс	8	27,6±8,3	9	25,7±7,4
Пельвиоперитонит	13	44,8±9,2	20	57,1±8,4
Тазовый абсцесс	2	6,9±4,7	1	2,8±2,8
Фибринозно-гнойный оментит	0	—	2	5,7±3,9
Вторичный аппендицит	1	3,4±3,4	1	2,8±2,8

Таблица 2

Гинекологический анамнез у пациенток с гнойно-воспалительными образованиями придатков матки

Гинекологические заболевания, состояния	Традиционное лечение (n=29)		Традиционное лечение + Вобэнзим (n=35)	
	n	% ± m%	n	% ± m%
ВМС	11	37,9±9,0	8	22,9±7,1
Осложнение аборта, ГСГ	2	6,9±4,7	0	—
Хронический сальпингоофорит	11	37,9±9,0	17	48,6±8,4
Хронический вагинит, бактериальный вагиноз	9	31,0±8,6	18	51,4±8,4
Эктопия шейки матки	6	20,7±7,5	8	22,9±7,1
Сифилис	0	—	2	5,7±3,9
Миома, НМЦ, другая патология	2	6,9±4,7	5	14,3±5,9
Операции на придатках матки, на матке в анамнезе	2	6,9±4,7	6	17,1±6,4
Бесплодие I, II	4	13,8±6,4	4	11,4±5,4

чае причиной острого гнойного процесса в придатках матки явился искусственный аборт за трое суток до повторного поступления в больницу, в 19 случаях — внутриматочный контрацептив (7 месяцев — 13 лет), еще в одном случае — гистеросальпингография у пациентки с бесплодием. Таким образом, фактически у каждой третьей пациентки причиной острого воспалительного заболевания явился «инвазивный фактор» в виде ВМС, аборта, сальпингографии. В то же время необходи-

мо отметить высокую частоту предшествующей гинекологической патологии у пациенток в целом: хронические воспалительные заболевания влагалища, шейки матки, придатков, операции на матке и придатках (табл. 2). Четыре операции были ранее выполнены по поводу гнойных образований придатков матки и перитонита (все у пациенток, включенных в группу лечения «Вобэнзимом»).

Кроме того, у четырех пациенток ранее выполнено диатермохирургическое лечение эктопии

шейки матки, две перенесли сифилис, у значительного числа отмечены такие инфекции, передающиеся половым путем, как микоплазмоз, уреаплазмоз, хламидиоз и др.

Неблагополучный гинекологический анамнез дополняли указания на хронический бронхит, тонзиллит, пиелонефрит, гастродуоденит, холецистит. Эта патология отмечена более чем у 60% пациенток (табл. 3). Пять пациенток перенесли гепатит, еще у 15 выполнены различные операции

Клиническая характеристика пациенток с гнойно-воспалительными образованиями придатков матки

Социальное положение, анамнез	Традиционное лечение (n=29)		Традиционное лечение + Вобэнзим (n=35)	
	n	% ± m%	n	% ± m%
Возраст, лет	37,4±10,9		30,2±11,5	
<i>Социальное положение</i>				
Рабочие	11	37,9±9,1	8	22,8±7,1
Служащие	6	20,7±7,5	7	20,0±6,8
Учащиеся	2	6,9±4,7	3	8,6±4,7
Не работают	10	34,5±8,8	17	48,6±8,4
<i>Соматический анамнез</i>				
Хронические воспалительные заболевания	25	86,2±6,4	22	62,9±8,2
Операции	6	20,7±7,5	9	25,7±7,4
Гепатит А, С	0	—	5	14,3±5,9
Прочие заболевания	0	—	1	2,8±2,8

Таблица 4

Акушерский анамнез у пациенток с гнойно-воспалительными образованиями придатков матки

Акушерский анамнез	Традиционное лечение (n=29)		Традиционное лечение + Вобэнзим (n=35)	
	n	% ± m%	n	% ± m%
Не было беременностей	7	24,1±7,9	9	25,7±7,4
Одни роды	13	44,8±9,2	12	34,3±8,0
Двое родов	6	20,7±7,5	6*	17,1±6,4
Один аборт	4	13,8±6,4	7	20,0±6,8
Два—три аборта	10	34,5±8,8	9	25,7±7,4
4—8 аборт	4	13,8±6,4	8	22,8±7,1

* в одном случае — трое родов в анамнезе

(аппендэктомия, тонзиллэктомия и др.). Все отмеченное свидетельствует о высоком риске тяжелой гнойно-септической инфекции у пациенток как в связи со снижением защитных резервов, так и в связи с влиянием неблагоприятных социальных факторов. О последнем можно думать, учитывая характер занятости пациенток: несмотря на молодой возраст (индивидуальные колебания в группах лечения составляли 18–52 и 16–50 лет, в среднем соответственно 30,2±11,5 и 37,4±10,9 лет), 27 женщин не работали и не учились, в

то же время в числе больных оказались учащиеся школ, техникумов, отмечавшие раннее начало сексуальной жизни (табл. 3).

Основная часть пациенток имела в прошлом аборт, в том числе — до 4–8 в анамнезе (табл. 4). В меньшем проценте отмечены роды, которые у трех пациенток были осложнены послеродовым эндометритом. У 16 пациенток не отмечено беременностей в прошлом, часть из них лечилась от бесплодия.

При поступлении состояние всех больных расценивали как

тяжелое или средней тяжести. Отмечены жалобы на слабость, тошноту, рвоту, жажду, сухость во рту, иногда — жидкий стул. В связи с этим две пациентки вначале госпитализированы в инфекционную больницу с подозрением на энтерит, затем переведены в гинекологическое отделение.

У всех больных отмечен выраженный болевой синдром: боли постоянного характера с усилением сопровождались вздутием живота, метеоризмом, симптомами раздражения брюшины, напряжением передней брюшной стен-

Объем оперативного лечения у пациенток с гнойно-воспалительными процессами придатков матки

Объем оперативного лечения	Традиционное лечение (n=29)		Традиционное лечение + Вобэнзим (n=35)	
	n	% ± m%	n	% ± m%
Тубэктомия, одно-двусторонняя	4	13,8 ± 6,4	5	14,3 ± 5,9
Аднексэктомия, одно-двусторонняя	3	10,3 ± 5,6	2	5,7 ± 3,9
Тубэктомия + аднексэктомия	8	27,6 ± 8,3	4	11,4 ± 5,4
Ампутация матки	1	3,4 ± 3,4	0	—
Аппендэктомия	1	3,4 ± 3,4	1	2,8 ± 2,8
Резекция сальника	0	—	2	5,7 ± 3,9
Всего операций на матке, придатках	16	55,2 ± 9,2	11	31,4 ± 7,8

ки. У части пациенток имелись кровянистые или гноевидные выделения из половых путей, частое, болезненное мочеиспускание.

У всех без исключения пациенток в течение 2–14 дней до поступления наблюдалась лихорадка с ознобами или «познабливанием», температура колебалась в пределах 37,8°–39,0°–39,5°.

При гинекологическом исследовании определяли одно- или двустороннее образование, иногда — выполнявшее малый таз, напряжение, уплощение сводов с резким болевым синдромом.

Ультразвуковое исследование подтверждало данные гинекологического осмотра, визуализируя примыкавшие к матке образования с неоднородной эхоструктурой, наличием нескольких полостей с разной толщиной стенок, небольшим скоплением жидкости в малом тазу.

Лабораторные данные дополняли клиническую картину воспаления: характерными были лейкоцитоз, высокий процент палочкоядерных форм нейтрофилов, у каждой 5–6 пациентки — анемия. Достаточно часто (у 10 из 64 больных) выявляли участие печени в течение воспалительного процесса придатков матки: высокий уровень общего билирубина (25,0–40,0 мкмоль/л), повышение АЛТ (50–170 ед./л). В отдельных случаях острый воспа-

лительный процесс сопровождался гипергликемией (до 7,9 ммоль/л), повышением уровня мочевины (до 8,2 ммоль/л).

Высев условно-патогенной флоры из цервикального канала, брюшной полости был получен лишь у 17,2 и 37,1% пациенток соответственно контрольной и основной групп (*Escherichia coli*, *Enterococcus durans*, *Staphylococcus haemolyticus*), что являлось косвенным свидетельством участия в воспалительном процессе анаэробного инфекта.

Лечение включало хирургическую санацию очага воспаления (с удалением ВМС). Чревосечение выполнено у 16 пациенток контрольной и 11 — основной групп. Две больные из основной группы от операции отказались. Чревосечение включало тубэктомия, аднексэктомия, аппендэктомию в связи со вторичным аппендицитом. У двух больных основной группы дополнительно произведена резекция сальника по поводу вторичного гнойного оментита (табл. 5).

Все пациентки получали антибактериальные препараты: ампициллин, гентамицин, цифран, цефзолин, цефалексин, метрогил в общепринятых суточных дозах. Длительность антибактериального лечения указана в табл. 6.

Обязательно проводили инфузионное лечение в объеме 1,5–2 л

в сутки. В состав инфузий включали гемодез, реополиглюкин, раствор Рингера, альбумин (по показаниям). Кроме того, пациентки получали гипосенсибилизирующее лечение, препараты витаминов и др.

Как отмечено выше, пациенткам основной группы (35 больных) с момента поступления или первого дня после чревосечения дополнительно к указанному лечению был назначен препарат «Вобэнзим» по 15 таблеток в сутки. Длительность лечения зависела от времени пребывания больной в стационаре, то есть от шести (случай самовольного ухода больной из стационара) до 15 дней, в среднем 10–12 дней.

Проведенное исследование показало неоспоримые преимущества системной энзимотерапии как метода, облегчающего течение воспалительного процесса и ускоряющего выздоровление: прием «Вобэнзима» достоверно быстрее снимал субъективные симптомы, устранял болевой синдром, включая явления раздражения брюшины, способствовал быстрому улучшению общего состояния и нормализации температуры. Ускорение наступления восстановительного периода отчетливо демонстрировалось при сравнении с контрольной группой (табл. 6). Кроме того, раннее включение в программу лечения метода системной энзимотерапии позволило

Исходы лечения пациенток с гнойно-воспалительными заболеваниями придатков матки

Показатели	Традиционное лечение (n=29)		Традиционное лечение + Вобэнзим (n=35)	
	M±m	Пределы	M±m	Пределы
Инфузионная терапия, сут.	6,3±0,14	4–8	4,3±0,05*	4–5
Антибактериальная терапия, сут.	7,3±0,4	5–17	4,7±0,2*	3–8
Устранение диспепсических симптомов, сут.	3,4±0,2	2–6	2,0±0,1*	1–3
Прекращение болевого синдрома, сут.	6,1±0,3	4–10	3,1±0,2*	2–7
Нормализация температуры, сут.	6,5±0,3	3–10	3,5±0,2*	2–6
Улучшение общего состояния, сут.	7,8±0,7	4–18	5,2±0,4*	2–12
Частичное расхождение швов, % к числу операций	12,5±8,3		9,1±8,7	
Койко-день, сут.	14,8±0,8	10–28	10,9±0,6*	6–18

* $p < 0,05$

уменьшить частоту оперативных вмешательств при пиосальпингите, пельвиоперитоните, то есть – сохранить молодым женщинам трубы и, следовательно, уменьшить дальнейший риск развития трубно-перитонеального фактора бесплодия. В то же время очевидно, что продолжительность системной энзимотерапии в целях достижения полной реконвалесценции и профилактики спаечного процесса не может быть ограничена 10–14 днями, и требуется последующее ее амбулаторное назначение еще на 1,5–2 месяца.

Помимо положительного влияния «Вобэнзима» на клиническое течение гнойно-воспалительного процесса в придатках матки необходимо отметить выраженный экономический эффект: включение «Вобэнзима» достоверно снизило продолжительность антибактериального и инфузионного лечения, то есть объем дорогостоящих препаратов. Сократилась продолжительность стационарного лечения в целом (см. табл. 6).

Хорошо известно, что надежными признаками системной воспалительной реакции организма наряду с лихорадкой являются изменения лейкоцитарной формулы. Уровень лейкоцитоза у паци-

енток основной и контрольной групп свидетельствовал о достаточно сходной системной воспалительной реакции в обеих группах (табл. 7). То же касается количества палочкоядерных нейтрофилов. У отдельных пациенток основной и контрольной групп уровень лейкоцитов и палочкоядерных нейтрофилов достигал соответственно $28 \cdot 10^9/\text{л}$ и 30% и $24 \cdot 10^9/\text{л}$ и 19%. У большинства больных также наблюдалась лимфопения: уровень лимфоцитов составлял соответственно $15,2 \pm 0,9$ и $18,7 \pm 1,2\%$ в основной и контрольной группах. У каждой пятой-шестой пациентки при поступлении отмечен анемический синдром: уровень гемоглобина у них был 81–110 г/л.

На фоне традиционного лечения происходила достаточно медленная нормализация числа лейкоцитов, палочкоядерных нейтрофилов, лимфоцитов, что свидетельствовало о медленном разрешении гнойно-воспалительного процесса (см. табл. 7).

Добавление в лечебный комплекс «Вобэнзим» ускоряло процесс выздоровления, о чем свидетельствовали те же параметры гемограммы.

Заслуживает внимания факт различной динамики анемического

синдрома у пациенток. В программу лечения не включали эритроцитсодержащие среды, препараты железа и другие компоненты с возможным влиянием на концентрацию гемоглобина. Поэтому динамика показателя могла зависеть лишь от течения гнойно-воспалительного процесса. При традиционном лечении с достаточно медленным разрешением воспалительного процесса происходило увеличение числа больных со сниженным (80–110 г/л) уровнем гемоглобина. Если в начале лечения таких пациенток в контрольной группе было 6 (20,7%), то в середине лечения – уже 12 (41,4%), а к моменту выписки из стационара – 8 (27,6%).

Обратная динамика отмечена у больных, которым был назначен «Вобэнзим»: в начале лечения пациенток с гемоглобином 81–110 г/л было 6 (17,1%), к середине и концу лечения – только 4 (11,4%). Это отразилось на показателях в целом (см. табл. 7).

Как известно, тяжелая гнойно-септическая инфекция, сопровождающаяся системной воспалительной реакцией, способствует развитию микроциркуляторных нарушений. Представление о состоянии микроциркуляции дает

Динамика показателей крови у больных гнойно-воспалительными образованиями придатков матки (M±m)

Показатели	При поступлении в стационар		5–6 сутки от начала лечения		При выписке из стационара	
	Традиционное лечение	Традиционное лечение + Вобэнзим	Традиционное лечение	Традиционное лечение + Вобэнзим	Традиционное лечение	Традиционное лечение + Вобэнзим
Гемоглобин, г/л	123,8±3,1 (90–150)	122,6±2,6 (81–144)	112,1±2,7 (80–130)	123,5±2,7* (88–149)	118,6±3,3 (90–158)	128,05±3,2 (81–153)
Эритроциты, 10 ¹² /л	3,87±0,1 (2,7–4,9)	3,87±0,1 (2,8–4,4)	3,79±0,1 (2,7–4,9)	3,89±0,1 (3,1–4,5)	3,9±0,2 (2,7–5,1)	4,1±0,1 (2,9–4,5)
Лейкоциты 10 ⁹ /л	13,3±0,8 (7–24,9)	14,2±0,9 (7–28)	11,1±0,6 (6,5–18)	10,2±0,4 (5,9–15)	7,1±0,2 (5,8–9)	6,7±0,2 (4–8)
Палочкоядерные нейтрофилы, %	11,8±0,9 (1–19)	13,2±1,0 (4–30)	10,7±0,7 (7–20)	8,8±0,5* (4–16)	6,2±0,3 (1–7)	5,8±0,5 (1–13)
Лимфоциты %**	18,7±1,2 (8–33)	15,2±0,9 (5–36)	19,3±1,1 (10–33)	19,2±0,8 (7–26)	21,5±1,3 (10–38)	23,2±0,7 (14–32)

* $p < 0,05$

** Норма лимфоцитов 23–40%

В скобках указаны индивидуальные колебания показателей

оценка микроциркуляторного или сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, то есть оценка индуцированной активации тромбоцитов и тромбоцитограммы.

Начальным свидетельством активации тромбоцитов является изменение их формы. В физиологическом состоянии тромбоциты имеют дискоидную форму (дискоциты) и в этом состоянии фактически не способны к образованию агрегатов, затрудняющих микроциркуляцию. Усиление активности тромбоцитов приводит к появлению их активированных и рефрактерных форм: дисковидных тромбоцитов с отростками (дискоэритроцитов), округлых и округлых с отростками (выступами цитоплазмы) форм (сфероцитов, сфероэритроцитов).

Меняющееся функциональное состояние тромбоцитов (их внутрисосудистая активация) под воздействием различных неблагоприятных факторов позволяет оценивать фазово-контрастная микроскопия по методу, разработанному А.С.Шитиковой и соавт., 1996.

Исследование внутрисосудистой активации тромбоцитов у больных гнойно-воспалительными образованиями придатков матки выявило неоднородную картину: на фоне в целом нормального числа тромбоцитов (колебания 170–410 • 10⁹/л) наблюдалось снижение числа физиологических форм, то есть дискоцитов с увеличением различных активированных форм (табл. 8). Сумма активированных форм почти в два раза превышала верхние пределы нормальных значений (30,8±4,5%), резко возрастало число малых (2–3 тромбоцита) и больших (4 и более тромбоцита) агрегатов. В то же время индивидуальные тромбоцитограммы значительно варьировали от фактически нормальных до резко измененных (см. табл. 8), что зависело от тяжести инфекционно-воспалительного процесса.

Прием «Вобэнзима» быстро (в течение 10–14 дней) устранял нарушения внутрисосудистой активации тромбоцитов: показатели либо полностью нормализовались, либо приближались к нормальным значениям.

Еще одним маркером активации тромбоцитов является ее индукция специальными реагентами — аденозиндифосфатом (АДФ), коллагеном, ристомицином. Как видно из табл. 8, оценка функции тромбоцитов при индукции с указанными реагентами приводила к аналогичному выводу: при поступлении у пациенток выявляли гиперагрегацию тромбоцитов, индуцированную каждым из трех реагентов. Лечение «Вобэнзимом» устраняло эти нарушения, то есть способствовало восстановлению микроциркуляции.

Таким образом, проведенное исследование показало, что включение метода системной энзимотерапии в программу лечения гнойно-воспалительных образований придатков матки существенно сокращает длительность заболевания, уменьшает частоту оперативных вмешательств на придатках матки, способствует более быстрой нормализации нарушений гемостаза, имеет экономический эффект, так как способствует сокращению потребностей в

Внутрисосудистая активация тромбоцитов у больных гнойно-воспалительными образованиями придатков матки на фоне приема «Вобэнзима» ($M \pm m$)

Время исследования	Норма	При поступлении в стационар	Через 14 дней от начала лечения
Число тромбоцитов, $10^9/\text{л}$	145–325	248,1±9,5 (170–410)	289,3±12,1 (205–410)
Дискоциты, %	81,5–91,6	69,6±4,7 (20–89)	85,5±1,4* (66–90)
Дискоэхиноциты, %	5,4–14,2	19,8±2,8 (5–58)	13,0±1,4* (5–28)
Сфероциты, %	0,5–3,0	5,3±1,4 (0–13)	3,7±0,9 (0–13)
Сфероэхиноциты, %	0–2,6	8,3±3,6 (0–62)	1,3±0,5* (0–8)
Сумма активированных форм, %	7,9–17,7	30,8±4,5 (11–83)	18,7±1,6* (9–34)
Число тромбоцитов, вовлеченных в агрегаты, %	6,1–7,4	11,8±1,1 (4,6–22,7)	9,4±0,8 (4,6–16,1)
Число малых (2–3 тромбоцита) агрегатов на 100 свободных, %	1,8–3,9	5,5±0,3 (2,0–8,8)	4,1±0,3* (2,7–7,2)
Число больших (4 и >) агрегатов на 100 свободных тромбоцитов, %	0,07–0,11	0,55±0,2 (0,0–3,2)	0,2±0,04 (0,0–0,6)
Агрегация, индуцированная АДФ, %	80–120	137,3±4,9 (88–173)	106,5±5,3* (83–118)
Агрегация, индуцированная ристомицином, %	80–120	133,4±3,8 (94–171)	112,5±2,4* (93–131)
Агрегация, индуцированная коллагеном, %	80–120	135,6±3,6 (90–177)	100,6±2,5* (77–117)

В скобках указаны индивидуальные колебания показателей

* – $p < 0,05$

антибактериальных препаратах и инфузионных средах, сокращению койко-дня.

Литература

1. Мазуров В. И., Лиля А. М., Алешин Ю. Н., Стернин Ю. И. и др. Системная энзимотерапия, СПб, «Питер», 1999.
2. Савичева А. М., Башмакова М. А. Урогенитальный хламидиоз у женщин и его последствия, СПб, «Медицинская книга», 1998.
3. Цвелев Ю. В., Кира Е. Ф., Кочеровец В. И., Баскаков В. П. Анаэробная инфекция в акушерско-гинекологической практике, СПб, «Питер», 1995.
4. Шитикова А. С., Каргин В. Д., Беязо О. Е. и др. Морфологическая оценка повышенной внутрисосудистой активации тромбоцитов. Методич. рекоменд., 1996, Санкт-Петербург.
5. Gandhi G., Batra S. Antibiotic prophylaxis in gynaecological surgery. Acta Obstetr, Gynecol. Scand., vol. 76, № 167, p. 27, 1997.
6. Pigott R., Power Ch. The Adhesion Molecule. Facts Book. Academic Press, New York, 1993.
7. Post M., Kleef E., Wekken G. et al. The treatment of an unruptured tubo-ovarian abscess. Acta Obstetr, Gynecol. Scand., vol. 76 № 167, p. 37, 1997.
8. Ransberger K., Stauder G., Streichhahn P. Enzymkombinationspräparate – Wobenzym N, Mulsal N und Phlogenzym – Wissenschaftliche Monographie zur Praklinik. Forum Medizin, Gräfelfing, 1991.
9. Wolf M., Ransberger K. Enzymtherapie. Maudrich, Wien, 1970.

**СРАВНИТЕЛЬНЫЕ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ
ИССЛЕДОВАНИЯ У БОЛЬНЫХ
С САЛЬПИНГООФОРИТАМИ**

Под наблюдением находились 413 больных с тубоовариальными абсцессами (основная группа) и 100 больных с острыми серозными воспалительными тубоовариальными образованиями (группа сравнения), которым для выявления и верификации возбудителей урогенитальной инфекции проведены серологический (иммуноферментный анализ на хламидии и цитомегаловирус), микроскопический, культуральный, бактериологический на флору, методы исследования содержимого цервикального канала, влагалища, тубоовариального образования. Наши данные подтверждают точку зрения, что современным воспалительным заболеваниям придатков матки присуща полиэтиологичность. Видовая структура инфекций женских половых органов динамична и изменяется под влиянием целого ряда внутренних и внешних факторов. Правильный этиологический диагноз является залогом успешного лечения больных и позволит предотвратить переход острых форм в хронические.

Проблема воспалительных заболеваний придатков матки сохраняет свою актуальность в связи с их частотой и неблагоприятными последствиями. Общеизвестно, что пусковым механизмом в развитии сальпингоофоритов является микробная инвазия, которая определяет формирование очага воспаления и клинические проявления процесса [1, 5, 9].

Целью настоящего исследования явилось изучение микрофлоры влагалища, цервикального канала, содержимого образований при различных формах воспалительных заболеваний придатков матки, установление возможного возбудителя — «микроба-лидера» при данной патологии.

Материал и методы исследования

Под наблюдением находились 413 больных с хроническими гнойными воспалительными образованиями или тубоовариальными абсцессами (основная группа) и 100 больных с острыми серозными воспалительными тубоовариальными образованиями (ГОВО) (группа сравнения). Для выявления и верификации возбудителей урогенитальной инфекции нами были использованы следующие методы диагностики: микроскопический, культуральный, бактериологический на флору и иммуноферментный анализ на хламидии и цитомегаловирус. Клинический диагноз бактериального вагиноза основывался на обнаружении ключевых клеток, рН-метрии влагалищного содержимого, использовании аминового теста с добавлением 10% КОН и по наличию гомогенных кремообразных выделений. Статистическую обработку полученных данных прово-

дили с помощью программы Microsoft Excel, с использованием критерия Стьюдента.

Результаты исследования и обсуждение

*Воспаление придатков матки является полимикробным заболеванием [1, 10]. Как показали комплексные исследования, из цервикального канала у 61 женщины группы сравнения диагностирована хроническая урогенитальная инфекция (ХУГИ). Видовой состав выделенных микроорганизмов разнообразен: чаще других выявляли грибы рода *Candida* (22%), уреаплазмы (14%), хламидии (8%). В меньшей степени присутствовали трихомонады, гонококки, микоплазмы, цитомегаловирус. Микробные ассоциации подтверждены в 27% наблюдений: сочетание хламидий и грибов, хламидий и трихомонад, гарднерелл и грибов и т.д. В основной группе ХУГИ верифицирована у 69,9% больных. В структуре преобладали грибы рода *Candida* (33,9%), трихомонады (17,2%) (таблица 1). Различные ассоциации бактерий обнаружены у трети обследованных с тубоовариальными абсцессами: хламидии и грибы, грибы и трихомонады. Хламидийная инфекция развивается, как правило, скрыто и постепенно [4]. В двух наблюдениях отмечено наличие сопутствующего хламидийного асцитита у женщин с гнойными ГОВО. При уреоплазменной инфекции у больных чаще развивалась картина острого серозного воспаления придатков матки, а возникновение абсцедирующих форм, по-видимому, обусловлено присоединением вторичной инфекции. Этиологическую роль*

Частота выявления возбудителей хронической урогенитальной инфекции у больных с воспалительными заболеваниями придатков матки (M+m)

Микроорганизмы	Группа сравнения, n=100		Основная группа, n=100	
	абсолютное число	в %	абсолютное число	в %
Хламидии	8	8,00+2,71	24	5,81+1,15
Уреаплазмы	14	14,00+3,46	21	5,08+1,07**
Трихомонады	4	4,00+1,95	71	17,19+1,85***
Грибы рода <i>Candida</i>	22	22,00+4,14	140	33,89+2,32**
Микоплазмы	5	5,00+2,17	18	4,35+1,00
Гонококки	4	4,00+1,95	6	1,45+0,58
Цитомегаловирус	4	4,00+1,95	9	2,17+0,71
Не выявлено	39	39,00+4,87	124	30,02+2,25*

* $p < 0,05$;

** $p < 0,01$;

*** $p < 0,001$ по сравнению с группой сравнения

уреаплазм в развитии хронических сальпингофоритов подтверждают исследования В.С.Рищук и соавт. (2000). В 5% наблюдений патологическим агентом явилась микоплазма. С точки зрения одних исследователей, их относят к абсолютным патогенам, другие авторы считают микоплазмы условно-патогенными микроорганизмами. И. И. Мавров, В. В. Делекторский (1991) признают, что трудность их диагностики, распространенность, половой путь передачи и неадекватность проводимой терапии в скором времени приведет к преобладанию этих инфекций над классическими венерическими заболеваниями. Бактериальный вагиноз, представляющий собой, влагалищный дисбактериоз, выявлен у 22 пациенток группы сравнения и у 86 в основной группе (15,22+7,02% и 36,34+2,36% соответственно, $t=3,01$; $p<0,01$). Бактериальный вагиноз, как и кандидоз, является местным дисбиотическим процессом и индикатором иммунодефицита, свой-

ственного воспалительным заболеваниям придатков матки. Частота обнаружения гонококка невелика и почти в три раза меньше в основной группе, что возможно связано с внутриклеточным расположением микроба внутри трихомонад, трудностью его выделения в чистой культуре, хотя мы и вынуждены признать, что различия статистически недостоверны. Известно, что патологический процесс при гонококковом аднексите связан с попаданием возбудителя в маточные трубы интраканикулярным путем, а основными его переносчиками являются сперматозоиды, трихомонады и нити внутриматочного контрацептива. Трихомонадам принадлежит значительная доля в структуре хронической урогенитальной инфекции в основной группе (17%). Эти простейшие фиксируются на клетках плоского эпителия слизистой оболочки, проникают в железы лакуны, вызывая развитие воспалительного процесса. При бактериологическом исследо-

вании с ВМС у трети больных основной группы мы обнаружили *Enterobacter agglomerans*, *Streptococcus uteris*, *E.coli*, *Micrococcus spp*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Actinomyces*, что подтверждает вышеприведенные литературные данные.

При анализе содержимого образования придатков матки на флору найдено, что экссудат стерилен у 83 больных группы сравнения и у 269 — основной группы (83,00+3,75% и 64,13+2,36% соответственно, $t=4,3$; $p<0,001$). Серозный экссудат, возможно, способствует вымыванию с поврежденной поверхности микробов и их токсинов [2]. При анализе гнойных экссудатов в 34,8% наблюдений идентифицирована в основном грамотрицательная аэробная микрофлора и в 9,3% различные ассоциации бактерий, что может быть обусловлено предшествующей антимикробной терапией и бактерицидными свойствами гноя. Особенностью течения смешанной инфекции является усиление патогенных свойств ассоциантов и хронизация воспалительных процессов [7]. Ряд микроорганизмов выделен нами только в основной группе (*Pseudomonas maltiphilia*, *Moraxella*, *Burkholderia cepacia*, *Aerococcus viridans* и др.). Наибольший удельный вес имеют семейство микробов (стрептококки, стафилококки, микрококки — 11,1+1,54% в основной и в 5,00+2,17% в группе сравнения, $t=2,29$; $p<0,05$) и энтеробактерий (кишечная палочка, клебсиелла, энтеробактер — 12,80+1,64% и 1,93+1,36% соответственно, $t=5,12$; $p<0,001$). Стафилококки и кишечная палочка преобладают в группе сравнения, однако, у пациенток с tuboовариальными абсцессами эти микроорганизмы входят в состав ассоциаций, что возможно и обуславливает тяжесть течения воспалительного процесса придатков матки. Кишечная палочка у каждой седьмой больной с хроническим гнойным ТОВО явилась возбудителем перитонита и в двух наблюдениях, с нашей точки зре-

ния, она была причиной перитонеального сепсиса и септического шока. К большинству антибиотиков *E.coli* малочувствительна. У ряда обследованных данных микроорганизм вызвал инфекцию в симбиозе со стрептококками и стафилококками. В случаях заболеваний, вызванных *Moraxella* и *Pseudomonas maltiphilia* (6,8+1,2%), мы отметили более тяжелое клиническое течение воспалительного процесса, формирование межпеллевальных абсцессов, нагноение послеоперационного шва. Широкое применение антибактериальных средств, самолечение привело к увеличению в 4 раза частоты кандидозной инфекции в основной группе по сравнению с контролем, так как особенностью данного возбудителя является способность размножаться в макрофагах и малочувствительность к антибиотикам.

Таким образом, наши данные подтверждают точку зрения, что современным воспалительным заболеваниям придатков матки присуща полиэтиологичность. Видовая структура инфекций женских половых органов динамична и изменяется под влиянием целого ряда внутренних и внешних факторов. Неблагоприятным фоном для развития воспалительных опухолей явились кандидоз и бактериальный вагиноз. Полученные данные свидетельствуют об определенной диагностической зна-

чимости методов, которые целесообразно применять для выявления причин ТОВО. Трудности при бактериологическом исследовании и идентификации возбудителей очевидно связаны с их видовыми особенностями, с наличием микробных ассоциаций и, возможно, с бактерицидными свойствами экссудатов. Правильный этиологический диагноз является залогом успешного лечения больных и позволит предотвратить переход острых форм в хронические.

Литература

1. Антибактериальная терапия инфекционной патологии репродуктивной системы женщины \ Под ред. О. И. Линевой. — Самара: Издательство «Перспектива», 1999. — 184 с.

2. Воспаление. Руководство для врачей \ Под ред. В. В. Серова, В. С. Паукова. — М.: Медицина, 1995. 640 с.

3. Делекторский В. В. и др. Комплексный метод лечения хламидийной и уреаплазменной и хламидийно-гاردнереллезной инфекции урогенитального тракта \ \ Вестн. Дерматол. 1991. — № 9. — С. 79–80.

4. Козлова В. И., Пухнер А. Ф. Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий. — М.: Авиценна, ЮНИТИ, 1995. — 317 с.

5. Краснопольский В. И., Буянова С. Н., Щукина Н. А.

Гнойные воспалительные заболевания придатков матки. М.: МЕДпресс, 1999. 233 с.

6. Мавров И. И. Половые болезни. Киев, 1994.

7. Михайлов А. В., Гасанова Т. А. Роль вертикальной передачи инфекций, передающихся половым путем, в формировании паразитоценозов урогенитального тракта женщин \ \ Охрана здоровья матери и ребенка. Роль инфекции в патологии репродуктивной системы женщины, плода и новорожденного. Сборник тезисов. — Москва, 2000. — С. 183–186.

8. Ришук С. В., Костючек Д. Ф., Бойцов А. Г. Выявляемость некоторых возбудителей сексуально-трансмиссивных заболеваний при хронических сальпингоофоритах, бактериальных вагинозах и неспецифических бактериальных вагинитах. \ \ Журн. Акуш. и женск. болезней. — 2000. — № 1. — Том 49. — С. 19–23.

9. Стрижаков А. Н., Подзолкова Н. М. Гнойные воспалительные заболевания придатков матки. М.: Медицина, 1996. 256 с.

10. Цвелев Ю. В., Кира Е. Ф., Плеханов А. Н., Нуралова И. В. и др. Клинико-бактериологическая диагностика и комплексное лечение хронических сальпингоофоритов \ \ Вестн. Росс. ассоц. акуш.-гин. 1996. — № 3. — С. 58–61.

ОСОБЕННОСТИ ПУБЕРТАТНОГО ПЕРИОДА У ДЕВОЧЕК ОТ МАТЕРЕЙ С ГИПОТАЛАМИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

В статье приведены данные о течении пубертата у девочек, рожденных женщинами с нейроэндокринной формой гипоталамического синдрома. Авторами изучалось их физическое, половое развитие, гормональный статус, проводилась ультрасонография органов малого таза. В результате проведенных исследований у этих девочек обнаружены значительные отклонения в течении пубертата, что приводит к снижению их репродуктивного потенциала и требует разработки комплекса лечебно-профилактических мероприятий.

Пубертат — один из наиболее ответственных периодов жизни, включающий несколько последовательных ступеней развития, контролируемых комплексом нейроэндокринных факторов. В этот период происходит созревание нейронов и аксонов гипоталамуса, развиваются синаптические связи, облегчается передача нервных импульсов [2]. Пубертатный период предрасполагает к развитию гипоталамической дисфункции, особенно у детей, уже имеющих конституционально обусловленную неполноценность нейроэндокринных систем. Особая важность своевременного выявления и лечения гипоталамического синдрома пубертатного периода (ГСПП) связана со вторичным вовлечением яичников в патологический процесс, что проявляется не только функциональными, но и морфологическими изменениями — поликистозом яичников и приводит к нарушению репродуктивной функции [3, 5, 6, 7]. Вопросы, посвященные формированию репродуктивной функции у девочек, рожденных женщинами с гипоталамическим синдромом, мало изучены и отражают лишь отдельные фрагменты этой проблемы.

Целью настоящего исследования являлось изучение особенностей течения пубертата у девочек от матерей с нейроэндокринной формой гипоталамического синдрома (НЭГС).

Материал и методы исследования

Под наблюдением находилось 72 девочки, рожденные женщинами, которые на момент наступления беременности страдали НЭГС (I группа — основная). 26 девочек было в возрасте 9–11 лет,

12 девочек — в возрасте 12–13 лет, 16 девочек — в возрасте 14–16 лет, 18 девочек — в возрасте 17–18 лет. II группу (контрольную) составили 56 девочек, рожденные женщинами, не имеющими хронической соматической патологии.

Изучение физического развития подростков проводилось с помощью антропометрии с последующей оценкой результатов по центильным таблицам. Индекс массы тела (ИМТ) определялся в соответствии с рекомендациями ВОЗ (1998). Уровень полового развития определялся путем вычисления суммарного балла полового развития, предложенного Тумилович Л. Г. (1974). Уровень лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), пролактина (ПРЛ), С-пептида, лептина, секссвязывающего глобулина (ССГ), эстрадиола (Е2), кортизола, тестостерона (Т) в сыворотке крови исследовался на 5–6 день менструального цикла, уровень прогестерона (П) оценивался на 21–22 день менструального цикла. Гормональные исследования проводились методом ИФА с использованием стандартных наборов «Алкор Био» (Россия), «Diagnostic» (USA). Ультразвуковое сканирование органов малого таза проводилось аппаратом «Алока — 630» при помощи трансабдоминального и у ряда пациенток — трансвагинального датчиков.

Средняя оценка при рождении по шкале Ангар в I группе составила $5,63 \pm 1,48$ балла (во II группе — $7,66 \pm 0,78$, $p < 0,05$). Макросомия при рождении в I группе встречалась у 33,3% детей, во II группе — у 8,9% ($p < 0,05$). Гипотрофия в I группе имела место у 11,1% девочек, во II груп-

Клинические проявления ГСПП у девочек, рожденных от матерей с НЭГС

Клиническое проявление	9 - 11 лет (n = 26) абс.(%)	12 - 13 лет (n = 12) абс.(%)	14 - 16 лет (n = 16) абс.(%)	17 - 18 лет (n = 18) абс.(%)
Ожирение	9(34,6)	5(41,7)	11(68,7)	9(50,0)
Вегето-сосудистая дистония	19(73,1)	10(83,3)	14(87,3)	12(66,7)
Головная боль	18(69,2)	7(58,3)	12(75,0)	8(44,4)
Артериальная гипертензия	11(42,3)	6(50,0)	10(62,5)	7(38,9)
Ангиопатия сосудов сетчатки	5(19,2)	3(25,0)	5(31,3)	6(33,3)
Стрии	14(53,8)	7(58,3)	13(81,2)	15(83,3)
Гиперпигментация	5(19,2)	3(25,0)	4(25,0)	8(44,4)
Гирсутизм	—	1 (8,3)	3(18,7)	5(27,8)
Ускоренное половое созревание	9(34,6)	2(16,6)	—	—
Нарушения менструального цикла	—	2(16,6)	5(31,3)	15(72,2)

не — у 11,1%. Продолжительность естественного вскармливания в I группе составляла $4,54 \pm 1,4$ мес, во II группе — $7,66 \pm 1,1$ мес ($p < 0,01$). Ранний неонатальный период у всех девочек I группы имел осложненное течение, во II группе — у 27,9% ($p < 0,001$). Хронические заболевания (тонзиллит, пиелонефрит, гастродуоденит, заболевания щитовидной железы) имели все девочки I группы и 32,1% — II группы ($p < 0,001$).

Результаты исследования

В периоде полового созревания клинические проявления гипоталамического синдрома пубертатного периода (ГСПП) выявлены у 60 (83,3%) девочек I группы. В контрольной группе этот показатель составил 5,4% ($p < 0,001$). Ожирение наблюдалось в I группе у 41 (56,9%) детей, во II группе — у 2 (3,4%), $p < 0,001$. Артериальной гипертензией страдали в I группе — 19 (26,4%) девочек, во II группе — 1 (1,8%), $p < 0,001$. Поражения кожи в виде розовых стрий в обследованных группах обнаружены в 76,7% и 3,6% случаев соответственно ($p < 0,001$). Проявления гирсутизма в I группе встречались в 61,1% случаев, гиперпигментации — 75,0%, во II группе данные проявления отсутствовали. Головные боли в I груп-

пе отмечались у 69,6%, во II группе — у 10,7% девочек ($p < 0,01$). Нарушения менструального цикла имели место у 38,5% подростков I группы и 5,5% — II группы ($p < 0,05$).

В возрасте 9–11 лет большинство девочек I группы отличались высоким ростом и опережали сверстниц, рожденных здоровыми женщинами, на 2–3 года. Их физическое развитие в этом возрасте характеризовалось резкой дисгармоничностью за счет избытка массы тела, который составлял 30–61% от должного веса. Индекс массы тела (ИМТ) составил $26,2 \pm 2,7$ кг/м² (во II группе — $17,1 \pm 1,8$ кг/м², $p < 0,05$). У всех пациенток с избытком массы тела имел место андройдный тип распределения жира. Ускоренное половое развитие выявлено у 1/3 девочек (таблица 1). Раннее менархе наблюдалось у 8,3% девочек I группы и отсутствовало во II группе. Вульвовагинитами страдала каждая четвертая девочка I группы.

В 12–13 лет у большинства девочек в I группе физическое развитие оставалось резко дисгармоничное за счет избытка массы тела. ИМТ в I группе составлял $26,7 \pm 3,9$ кг/м², (во II группе — $18,3 \pm 2,1$ кг/м², $p < 0,05$). Почти у всех обследованных на-

блюдался андройдный тип ожирения. У половины девочек имело место ускоренное половое развитие. Средний возраст менархе в I группе составил $12,5 \pm 0,5$ лет, что не отличалось от возраста менархе у девочек, рожденных здоровыми женщинами ($12,7 \pm 0,4$ лет, $p > 0,05$). Вульвовагинитами страдало 41,7% девочек I группы.

В возрасте 14–16 лет высоким ростом отличалась лишь 1/2 обследованных девочек I группы. В этом возрасте на первый план выходит прогрессирующее ожирение, при этом важно то, что скачок увеличения массы тела происходил в год менархе. Физическое развитие этих девочек было также в большинстве случаев резко дисгармоничное за счет избытка массы тела, который отмечался у 2/3 пациенток и достигал 76% от должного веса. ИМТ составлял $27,8 \pm 1,7$ кг/м² (во II группе — $20,2 \pm 2,2$ кг/м², $p < 0,05$). Ожирение по андройдному типу имело место у 72,7% подростков. В этой группе опережение полового развития обнаружено лишь в 16,6%. Нарушения менструального цикла наблюдались в 1/3 случаев, в основном, по типу аменореи и гипоменструального синдрома. Воспалительными заболеваниями гениталий

Гормональный статус девочек, рожденных от матерей с НЭГС

Гормон	9 – 11 лет M ± m		12 – 13 лет M ± m		14 – 16 лет M ± m		17 – 18 лет M ± m	
	I группа (n = 10)	II группа (n = 6)	I группа (n = 6)	II группа (n = 8)	I группа (n = 10)	II группа (n = 6)	I группа (n = 8)	II группа (n = 10)
ЛГ, мМЕ/мл	2,5 ± 0,1	2,5 ± 0,2	2,1 ± 0,3	2,6 ± 0,2	8,5 ± 0,9*	4,8 ± 1,2	6,9 ± 1,4*	4,2 ± 1,1
ФСГ, мМЕ/мл	1,8 ± 0,2	1,9 ± 0,1	4,2 ± 1,1	3,6 ± 0,8	4,9 ± 1,6*	3,5 ± 0,9	3,4 ± 0,7	4,1 ± 1,8
ЛГ/ФСГ	1,4 ± 0,1	1,5 ± 0,1	0,35 ± 0,1	0,55 ± 0,2	1,74 ± 0,7	1,2 ± 0,4	2,1 ± 0,8	1,1 ± 0,2
ПРЛ, мМЕ/л	299 ± 74,4*	136 ± 12,9	275 ± 129,5	252 ± 22,6	579 ± 142*	327 ± 48,8	370 ± 59*	235 ± 24,4
кортизол, нмоль/л	607 ± 123*	160,3 ± 89	317 ± 81,8	208 ± 36,6	590 ± 123*	209 ± 14,5	403 ± 56,7	369 ± 24,4
лептин, нг/мл	20,9 ± 9,7	10,2 ± 3,5	27,9 ± 14,5	12,2 ± 5,6	40 ± 6,8*	16,2 ± 4,4	26,6 ± 7,6	14,2 ± 4,2
ССГ, нмоль/л	29,2 ± 6,6	26,6 ± 4,1	12,5 ± 3,1	16,2 ± 5,1	17,6 ± 3,9	22,6 ± 4,2	15,6 ± 5,6*	32,8 ± 5,1
С-пептид, нг/мл	0,2 ± 0,05	0,2 ± 0,05	0,84 ± 0,4	0,8 ± 0,2	0,49 ± 0,13	0,6 ± 0,1	0,66 ± 0,1*	0,36 ± 0,11
Е2, нг/мл	12,0 ± 1,6	16,4 ± 4,4	41,5 ± 4,6	46,2 ± 9,6	41,0 ± 12,8	45,6 ± 8,8	58,2 ± 4,6*	120,2 ± 13
П, Нмоль/л	0,4 ± 0,05	0,42 ± 0,15	2,7 ± 0,3	3,6 ± 1,2	10,4 ± 5,1	8,8 ± 2,4	1,4 ± 0,45*	12,6 ± 1,2
Тст, нмоль/л	1,3 ± 0,2	1,1 ± 0,2	1,64 ± 0,1	1,2 ± 0,4	2,1 ± 0,3*	1,1 ± 0,2	3,1 ± 1,2*	1,61 ± 0,3

* $p < 0,05$ – по сравнению с контрольной группой

(вульвовагиниты, сальпингоофориты, в том числе специфической этиологии) страдала почти половина (43,8%) девочек.

В возрасте 17–18 лет прослеживалась тенденция к гармоничному физическому развитию. ИМТ составлял $26,9 \pm 1,5$ кг/м² (во II группе – $19,4 \pm 2,5$ кг/м², $p < 0,05$). Избыток массы тела выявлялся у половины девочек и был от 6,5 до 34% от должного веса. Половое развитие этих девочек не отличалось от сверстниц. Частота нарушений менструальной функции возросла до 72,2% (нарушения ритма менструаций, вторичная аменорея, гипоменструальный синдром, дисфункциональные маточные кровотечения). Даже при сохраненном ритме менструаций у большинства пациенток базальная тем-

пература была монофазной, что свидетельствовало об ановуляции.

Данные ультразвукового сканирования органов малого таза у девочек 9–11 лет не отличались от возрастной нормы и результатов аналогичных исследований у девочек контрольной группы. В 12–13 лет у 3 девочек определялся диффузный мелкоячеистый фолликулогенез [4], размеры матки соответствовали возрастной норме, но отмечалось увеличение яичниково-маточного индекса. В 14–15 лет аналогичные изменения наблюдались у 1/4 девочек. В 17–18 лет у половины девочек обнаружена мелкокистозная трансформация яичников, у 16,6% выявлена гипоплазия матки и утолщение капсулы яичников. В 2 случаях наблюдались фолликулярные кисты яичников.

При гормональном исследовании у девочек 9–11 лет определялось повышенное содержание пролактина и кортизола по сравнению с девочками контрольной группы (таблица 2). В возрасте 14–16 лет отмечалось значительное повышение ЛГ, умеренное повышение ФСГ и, вследствие этого, увеличение соотношения ЛГ/ФСГ. Уровень пролактина, кортизола и тестостерона у всех девочек был в пределах нормы, но существенно выше, чем у девочек контрольной группы. Содержание лептина определялось достоверно выше, чем в контрольной группе и у девочек 12–13 лет. У девушек 17–18 лет намечается тенденция к снижению уровня лептина и кортизола; значения пролактина, ЛГ, С-пептида превышали аналогичные показатели у девочек II группы;

содержание эстрадиола, прогестерона, ССГ было снижено (таблица 2).

Обсуждение

Состояние здоровья ребенка во многом определяется состоянием здоровья родившей его матери. Еще внутриутробно плод у больных НЭГС подвергается воздействию эндогенного метаболического стресса, обусловленного нейроэндокринными нарушениями [1]. Несбалансированность адаптивных реакций приводит к уязвимости этих детей при родоразрешении. Осложненное течение беременности и родов также оказывают неблагоприятное влияние на развитие детей у таких пациенток [9].

В детстве происходит становление общесоматического и репродуктивного здоровья женщины. Пубертат, являясь одним из критических периодов жизни, сопровождается клинической манифестацией конституционально неполноценных нейромедиаторных систем, приводя к развитию ГСПП у 83,3% девочек, рожденных женщинами с НЭГС. Первыми клиническими проявлениями ГСПП являлись головная боль, артериальная гипертензия, ожирение и стрии, которые наблюдались у большинства обследованных уже в возрасте 9–11 лет. В этом возрасте у девочек от матерей с ГС, определяется высокая частота ускоренного полового созревания и дисгармоничного физического развития по типу избытка массы тела. Гормональный статус в этом возрасте отличается относительной гиперпролактинемией и гиперкортизолиемией.

В 12–13 лет отмечается увеличение частоты ожирения, проявлений вегетососудистой дистонии, артериальной гипертензии, поражения кожи в виде стрий, гиперпигментации. У некоторых девочек уже имеет место развитие гирсутизма. Однако значительно реже встречается ускорен-

ное половое созревание. У 2 пациенток появились первые эхографические признаки формирования вторичных поликистозных яичников (увеличение яичниково-маточного индекса, диффузный мелкоячеистый фолликулогенез). Гормональные изменения характеризуются увеличением содержания лептина в сыворотке крови.

В 14–16-летнем возрасте отмечается прогрессирование практически всех проявлений ГСПП. Значительно возрастает ИМТ. Определяются выраженные изменения в гормональном и метаболическом статусе (гиперпролактинемия, гиперандрогения, повышение уровня ЛГ, соотношения ЛГ/ФСГ, гиперлептинемия). Уникальной особенностью функционирования гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы ребенка является волнообразный характер ее активности. Главным определяющим механизмом пубертата ее активация с прогрессирующим увеличением яичниковых гормонов [8]. В этом возрасте у девочек от матерей с НЭГС имеет место значительное повышение уровня ЛГ и ПРЛ, являющееся, вероятно, следствием нарушения амплитуды и частоты пульсирующего выброса гонадолиберина, а также снижения допаминэргической активности в подкорковых структурах мозга [2], что может быть одним из патогенетических механизмов формирования у них поликистозных яичников. У девочек 14–16 лет, рожденных от матерей с НЭГС, содержание лептина, повышенное во всевозрастные периоды, достигает максимального значения.

В последние годы уделяется значительное внимание роли лептина в формировании метаболических нарушений. Лептин — белковый гормон, который вырабатывается преимущественно адипоцитами и циркулирует в крови в свободной и связанной формах. Поступая в кровь, а затем в гипоталамус, лептин связывается со специфическими рецепторами в аркуатных ядрах, что изменя-

ет экспрессию ряда нейропептидов, регулирующих нейроэндокринную функцию, потребление и расход энергии в организме [10,13]. Повышение уровня лептина предшествует прибавке массы тела у обследованных девочек в обеих группах, что указывает на возможность его участия в становлении репродуктивной функции. Выявлена прямая корреляционная зависимость между содержанием лептина и С-пептида в сыворотке крови ($r=0,8$, $p<0,01$), а также лептина и ИМТ ($r=0,76$, $p<0,05$). Многие другие исследователи также считают важной роль лептина в инициации процессов пубертата, предполагая, что лептин является связующим звеном между метаболическими изменениями и репродуктивной системой («метаболическим сигналом»), оказывая влияние на колебания овариального стероидогенеза [12, 13].

В 17–18 лет намечается тенденция к гармонизации физического развития, снижается частота ожирения, вегетососудистой дистонии, головных болей. Несмотря на снижение частоты артериальной гипертензии, почти у всех девушек она сопровождается ангиопатией сосудов сетчатки. В этом возрасте чаще встречается поражение кожи в виде гирсутизма и стрий. Половое развитие девушек от матерей с НЭГС не отличается от сверстниц, но имеет место высокая частота нарушений менструального цикла. Гормональные нарушения характеризуются повышенной секрецией ЛГ, гиперинсулинемией и гипертестостеронемией, пониженным содержанием эстрадиола и прогестерона. Гиперинсулинемия приводит к повышению выработки андрогенов стромой яичников, а также снижению выработки ССГ, что в условиях гиперандрогении способствует усилению тканевого действия тестостерона. Кроме того, гиперинсулинемия влияет на преждевременную блокаду роста фолликулов вследствие непосредственного взаимодействия

инсулина и ЛГ, и постепенно приводит к завершению образования поликистозных яичников, что проявляется характерной ультрасонографической картиной [11].

Таким образом, течение пубертатного периода у девочек, рожденных женщинами с гипоталамическим синдромом, происходит с серьезными отклонениями, что приводит к значительному снижению их репродуктивного потенциала и делает необходимым разработку комплекса мероприятий, направленных на профилактику его нарушений.

Литература

1. Артымук Н. В., Ушакова Г. А. Гипоталамический синдром и беременность. — Кемерово.: Кузбассвузиздат, 1999. — 111 с.

2. Артюкова О. В., Коколина В. Ф. Гипоталамический синдром пубертатного периода // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. — 1997. — № 2. — С. 45–48.

3. Гуркин Ю. А. Гинекология подростков. СПб: Фолиант, 1998. — 560 с.

4. Мгалоблишвили И. Б., Мгалоблишвили М. Б., Осидзе К. Р., Тугуши Т. Т., Татишвили М. Г. Различные формы поликистозных яичников и их ответ на лечение метформинном // Проблемы репродукции. — 2000. — № 5. — С. 8–10.

5. Коколина В. Ф. Гинекологическая эндокринология детей и подростков. М.: МИА, 1998. — 112 с.

6. Кузнецова И. В., Стрижаков А. Н. Роль гипоталамического синдрома периода полового созревания в патогенезе поликистозных яичников // Акушерство и гинекология. — 1996. — № 2. — С. 7–10.

7. Попов А. Д. Адаптивные реакции при беременности у женщин с нейроэндокринными синдромами: клинические аспекты. Пермь.: Звезда, 2000. 128 с.

8. Семичева Т. В. Гипоталамо-гипофизарные нарушения в патологии пубертатного периода // Материалы II Российской научно-

практической конференции «Актуальные проблемы нейроэндокринологии». — М. — 2001. — С. 61–68.

9. Терещенко И. В., Дзадзамия Л. С. Влияние пубертатно-юношеского диспитуитаризма родителей на развитие потомства // Педиатрия. — 1994. — № 3. — С. 15–17.

10. Dawson R., Pellemounter M. A., Millard W. J., Liu S., Eppler B. Attenuation of leptin-mediated effects by monosodium glutamate-induced arcuate nucleus damage // American Journal of Physiology. — 1997. — Vol. 273. — № 1. — P. 202–206.

11. Foreyt J. P., Poston W. S. Obesity: a never-ending cycle? // International Journal of Fertility & Womens Medicine. — 1998. — Vol. 43. — № 2. — P. 111–116.

12. Macut D., Micic D., Pralong F. P., Bischof P., Campana A. Is there a role for leptin in human reproduction? // Gynecol-Endocrinol. — 1998. — Vol. 12. — № 5. — P. 321–326.

13. Mantzoros C. S. Role of leptin in reproduction // Ann-N-Y-Acad-Sci. — 200; 900. — P. 174–83.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПРЕДМЕНСТРУАЛЬНОГО СИНДРОМА

Кафедра акушерства и гинекологии № 1
Санкт-Петербургской государственной
медицинской академии последипломного
образования,
Институт физиологии И. П. Павлова РАН
25 женская консультация,
Санкт-Петербург.

Установлено, что патогенетической основой клинических проявлений ПМС является дефицит В-эндорфина и серотонина, при этом тяжесть симптоматики возрастает по мере снижения их уровней. В этой связи актуальным и перспективным представляется использование транскраниальной электростимуляции (ТЭС) в режиме оптимальном для активации эндорфинергических и серотонинергических компонентов защитных механизмов мозга, разработанной в институте им. И. П. Павлова. Результаты исследования показали, что ТЭС является высокоэффективным неинвазивным методом безлекарственного лечения ПМС. На фоне ТЭС-терапии, женщины отмечали улучшение настроения, исчезновение болей при менструации, исчезновение тошноты и рвоты, нормализацию менструального цикла. Отмечено выраженное влияние процедуры на снижение уровня депрессии. Лечение ТЭС не сопровождается побочными эффектами и имеет ограниченный круг противопоказаний.

Предменструальный синдром (ПМС) — это комплекс нервно-психических, вегетососудистых и обменно-эндокринных нарушений, появляющихся во второй половине менструального цикла, обычно за 7–10 дней до начала менструации, которые быстро исчезают с началом менструации [1].

Частота ПМС колеблется в широких пределах в различные возрастные периоды. Так, в возрасте 19–29 лет этот синдром встречается почти у 20% женщин, после 30 лет его частота резко увеличивается до 30–47%, после 40–49 лет у женщин с регулярными менструациями — до 55%. Чаще ПМС наблюдается у женщин умственного труда [2, 8].

Существует несколько гипотез патогенеза ПМС (дефицит прогестерона; недостаточность витамина В6; избыток пролактина; нарушение баланса гормонов, регулирующих водно-минеральный обмен), однако они не дают достаточно полного объяснения механизма возникновения этого синдрома [1, 2, 12].

Результаты последних исследований указывают на циклические изменения активности эндогенных опиоидов или их отсутствие, как возможную патофизиологическую основу ПМС [12, 13].

Действительно, введение высоких доз налоксона (антагониста опиатных рецепторов) здоровым добровольцам, вызывает симптомокомплекс, почти идентичный ПМС [7]. Есть данные, что у женщин с ПМС значительно снижен уровень В-эндорфина в плазме крови, как в середине, так и в конце лютеиновой фазы, при этом тяжесть симптоматики возрастает по мере снижения уровня В-эндорфина [9].

Таким образом, нарушения функционирования эндорфинергической и серотонинергической систем мозга могут являться патогенетической основой клинических проявлений ПМС: нервно-психических нарушений, повышение АД, задержки жидкости в организме [2, 6, 10, 11]. Вышесказанное определяет значимость проблемы, разработки более эффективных методов лечения данной категории больных. Учитывая высокую степень алергизации населения, частые осложнения и лекарственную непереносимость, возникающую при медикаментозной терапии, в частности, гормональной, внимание исследователей и клиницистов все больше привлекают немедикаментозные методы лечения, которые восстанавливают, как полагают, нейроэндокринную систему путем мобилизации естественных ресурсов организма [3, 4]. Целью данного исследования явилось изучение эффективности транскраниальной электростимуляции (ТЭС) эндорфинергических структур головного мозга при лечении женщин с предменструальным синдромом.

Материалы и методы исследования

Лечение методом ТЭС получали 37 женщин различных социальных групп в возрасте от 14 до 43 лет с предменструальным синдромом разных клинических форм и разных уровней тяжести, от легких до тяжелых, по классификации М. Н. Кузнецовой (1970) [2].

С легкой формой — 35 женщин, с тяжелой формой — 2 женщины. Клинические формы ПМС у наблюдаемых женщин представлены ниже:

– нервно-психическая – 21 пациентка (57%)

– отечная – 5 пациенток (13,5%)

– цефалгическая – 10 пациенток (27,3%)

– кризовая – 1 пациентка (2,7%)

У 18 женщин предменструальный синдром сочетался с нарушением менструального цикла по типу опсоменореи. Болезненные менструации отмечали 9 женщин.

Сопутствующей соматической патологией страдали 13 женщин (хронический пиелонефрит, цистит, ДНТЗ I ст., аутоиммунный тиреозит, хронический панкреатит, недостаточность митрального клапана).

Для ТЭС использовали аппарат ТРАНСАИР-01 (изготовитель – Центр ТЭС Института физиологии РАН), генерирующий прямоугольные импульсы тока с частотой 77,5 Гц и длительностью импульса 3,5 мсек. Воздействие осуществляли через электроды, накладываемые с использованием многослойных влажных фланелевых прокладок на лоб и сосцевидные отростки. Во время сеансов пациентки находились в положении лежа. Сила тока не превышала 2 мА, продолжительность одного сеанса 20–40 мин. Сеансы производили ежедневно, не более 10. Сеансы ТЭС проходили на фоне прослушивания аудиокассеты с сеансом суггестивной психомызыкальной терапии. Для оценки результатов воздействия ТЭС использовались следующие методы исследования: анамнестический, клинический, лабораторный, морфологический, ультразвуковой, экспериментально-психологический и статистический.

Клинический метод включал гинекологический осмотр. Было осмотрено 37 пациенток. Для оценки гормональных изменений, происходящих в организме женщины на фоне лечения ТЭС, с целью выяснения гормональной функции яичников до и после воз-

действия, производилось гормональное кольпоцитологическое исследование у 16 пациенток (два последовательных цикла по 6 мазков), 18 пациенток проводили измерения базальной температуры. Когда было необходимо уточнить характер нарушения гормонального обеспечения, проводили радиоиммунологический анализ содержания гормонов в плазме крови у 24 пациенток (Т₃, Т₄, ТТГ, ат к ТГ, ФСГ, ЛГ, тестостерон, ДЭА, пролактин определяли на 5–7 д.м.ц. и пролактин, прогестерон на 21 д.м.ц.)

Ультразвуковое исследование проводилось на сканере «Shimadzu SDU-500» в реальном масштабе времени линейным датчиком с частотой колебаний 3,5 МГц и трансвагинальным датчиком 5 МГц (на 10–14 д.м.ц. для оценки размеров доминирующего фолликула и у 8 пациенток на 21 д.м.ц. для оценки состояния эндометрия).

Экспериментально-психологическое исследование включало оценку личностной и реактивной тревоги методом Спилбергера, изложенным Ю. Н. Ханиным (1976) у 20 пациенток, тяжесть депрессии оценивали у 19 пациенток, используя опросник депрессий Бека, настроение, активность, самочувствие у 20 пациенток, используя тест «Самочувствие, активность, настроение» (САН), утомляемость по десятибалльной шкале утомления у 20 пациенток, боль оценивали у 9 пациенток по визуальной аналоговой шкале.

Сеансы ТЭС проводили у женщин с выраженным проявлением ПМС с 16–20 д.м.ц. у женщин с сопутствующим нарушением менструального цикла с 1 д.м.ц. по 10 процедур.

В начале сеанса ТЭС у пациенток под электродами возникали ощущения легкого покалывания и «мурашек», которые в ходе сеанса уменьшались и исчезали за счет адаптации кожных рецепторов. Нередко пациенты начинали дремать и спали во время и после сеанса.

При гинекологическом осмотре, проведенном после ТЭС-терапии, у 32 пациенток изменений не обнаружено. Все обследуемые женщины отмечали улучшение самочувствия, настроения и повышение активности. До ТЭС уровень личностной тревоги составлял $45,4 \pm 5,5$ баллов, уровень реактивной тревоги – $39,6 \pm 7,8$ баллов. После проведения 10 процедур ТЭС уровень личностной тревоги снизился до $43,3 \pm 4,8$ баллов, а уровень реактивной тревоги – до $37,6 \pm 7,3$ баллов. (Низкий уровень тревоги соответствует показателю до 30 баллов, средний – до 45 баллов, высокий – выше 45 баллов). Отмечалось выраженное влияние процедур на уровень депрессии, который снизился с $21,3 \pm 7,6$ до $5,7 \pm 4,2$ (условных баллов) после 10 процедур (уровень депрессии более 19 баллов считается клиническим нарушением, более 24 баллов указывает на необходимость проведения антидепрессивной терапии, нормой считается уровень депрессии менее 10 баллов). Утомляемость снизилась с $5,8 \pm 3,5$ до $2,8 \pm 1,7$ баллов. Определенным подтверждением позитивности воздействия на психоэмоциональный статус женщин являлось то, что пациентки посещали сеансы ТЭС с удовольствием.

Все 9 женщин с альгодисменореей отмечали исчезновение или снижение интенсивности боли при проведении ТЭС с $8,3 \pm 2,5$ до $2,5 \pm 1,5$ баллов после 10 процедур. У 3 женщин с цефалгической формой ПМС исчезли тошнота и рвота, нормализовался сон.

11 женщин, с нарушением менструального цикла, отмечали восстановление регулярности менструаций, что было подтверждено данными гормональной кольпоцитологии и двухфазным графиком базальной температуры. У 8 из них цикл сохраняется в течение 6 месяцев без дополнительной ле-

карстенной терапии. Особенно этот эффект выражен у 14–16-летних девушек (5 пациенток), менструальный цикл которых находится в периоде становления, и любая нагрузка в школе, переутомление и стрессовая ситуация вызывают нарушение менструальной функции.

У 5 женщин на фоне лечения ТЭС наступила желаемая беременность.

Лишь одна женщина отказалась от проведения ТЭС из-за головных болей и сердцебиения, которые возникали через несколько часов после первой процедуры (сила тока 0,8 мА), и по ее мнению были вызваны электростимуляцией. В остальных случаях никаких побочных эффектов при проведении ТЭС не отмечено. Признаков ухудшения сопутствующей соматической патологии также не отмечалось.

Результаты лечения были оценены, как «хорошие» (полностью исчезали наиболее выраженные симптомы) у 30 пациенток и как «удовлетворительные» (уменьшение интенсивности и сокращение дней ПМС) у 7 пациенток.

Известно, что ТЭС является высокоэффективным неинвазивным методом безлекарственного лечения, широкие показания к применению которого экспериментально обоснованы. ТЭС может оказывать нормализующее влияние на негативные сдвиги психофизиологического статуса (депрессия, тревожность, расстройства сна), вазомоторную регуляцию при вегетососудистой дистонии, гормональные нарушения регуляции при дисгормональных заболеваниях, стимулирующие влияние на антитоксическую функцию печени [5]. Все эти эффекты ТЭС в комплексе могут быть весьма полезны при лечении ПМС. При этом ТЭС-терапия практически не со-

провождается побочными эффектами и имеет ограниченный круг противопоказаний. Существенное значение имеет и то обстоятельство, что метод экономически выгоден.

Выводы

1. ТЭС защитных механизмов мозга является эффективным патогенетическим методом лечения предменструального синдрома (особенно нервно-психической формы).

2. Установлено выраженное влияние ТЭС на снижение уровня депрессии, улучшение настроения и самочувствия, повышение активности.

3. Выражен обезболивающий эффект при проведении ТЭС-терапии у женщин с альгодисменореей.

4. Применение немедикаментозной ТЭС-терапии не сопровождается какими-либо побочными явлениями.

5. Лечение методом ТЭС является экономически выгодным.

6. В связи с тем, что ПМС страдают женщины детородного возраста, в расцвете психо-физических возможностей организма, ТЭС приобретает не только медицинское, но и социальное значение.

7. Влияние ТЭС на менструальную и репродуктивную функции женщины, делают этот метод перспективным в комплексном лечении бесплодия и нарушений менструального цикла.

Литература

1. Репродуктивная эндокринология. Под ред. С. К. Иена.— М. Медицина. Т. 1., 1998.— 704 с.
2. Сметник В. П., Тумилович Л. Г. Неоперативная гинекология.— СПб., Медицина, 1995.— 224 с.
3. Сутюшев Б. Г. Иглорефлексо-терапия при нейроэндокринных

нарушениях у женщин. Автореф. дис. ... кан. мед. наук.— Казань, 1984.

4. Телющенко Е. Д., Шейн С. В. Рефлексотерапия в этапной реабилитации нарушений репродуктивной функции эндокринного генеза. Тезисы доклада 15 Всесоюзного съезда акушеров-гинекологов.— Донецк, 1989.— С. 667–668.

5. Транскраниальная электростимуляция. Экспериментально-клинические исследования. Под ред. Д. П. Дворецкого.— СПб. Искусство России, 1998.— 528 с.

6. Bloch M., Schmidt R. S., Tobin M. B., Rubinow P. R. Pituitary-adrenal hormones and testosterone across the menstrual cycle in women with premenstrual syndrome and controls. *Biol. Psychiatry*, 43 (12) 897–903, 1998.

7. Cohen M. R., Pichar D., Weingrtnen H. Behavioural effect fater high dose naloxone administration to normal voluntcrs. *Lancet* 2: 1110. 1981.

8. Coppen A. and Kessel N. Menstruation and personality. *Br Psychiatry* 109: 711 1963.

9. Chuong C. J., Hsi B. P., Gibbons W. E. Periovulatory beta-endorphin levels in premenstrual syndrome. *Obstet Gynecol.* 83 (5 Pt1) 755–60, 1994.

10. Hamilton S. A. Callonts S. Premenstrual symptom changes and plasma B-endorthin throughout the menstrual cycle. *Psychoneuroendocrinology* 13 (6): 505–14, 1998.

11. Parry B. L. Psychobiology of premenstrual dysphoris disorder. *Semin Reprod. Endocrinol.* 15 (1) 55–68. 1997.

12. Reid R. L. and Yen S. S. Premenstrual syndrome. *Am. Obstet. Gynecol.* 139: 85 1981.

13. Reid R. L. and Yen S. S. The premenstrual syndrome. *Clin. Obstet. Gynecol.* 26: 710. 1983.

ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ЭСТРОГЕННАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ СИНДРОМЕ ПОСТОВАРИОЭКТОМИИ

В работе уточнена эффективность эстрогенного препарата «Дивигель» (1 мг эстрадиола гемигидрата) в течение 12 месяцев применения у женщин с синдромом постовариоэктомии. Через 6 месяцев терапии у всех пациенток отмечено достоверное снижение индекса Куппермана, уровня ФСГ в сыворотке крови и повышение концентрации E_2 . Через 6 месяцев обнаружено торможение потери костной массы, через 12 месяцев — ее нарастание. Терапия дивигелем благоприятно сказывается на атерогенном профиле крови.

В настоящее время подавляющее большинство отечественных и зарубежных гинекологов исповедуют идеологию органосохраняющих оперативных вмешательств, особенно — при операциях на яичниках у женщин молодого возраста. Однако, целый ряд заболеваний полового аппарата (обширные гнойные поражения, некоторые формы эндометриоза и опухолей яичников) не позволяют это делать. В подобных случаях у 70–90 % женщин репродуктивного и даже пременопаузального возраста развивается синдром постовариоэктомии (СПО), связанный с быстрым выключением гормональной функции яичников, в первую очередь — с остро возникшим дефицитом эстрогенов.

Известно, что рецепторы к эстрадиолу располагаются не только в органах-мишенях, какими являются матка и молочные железы, но и в центральной нервной системе, клетках костной ткани, эндотелии сосудов, миокардиоцитах, фибробластах соединительной ткани, уретре, мочевом пузыре, влагалище, мышцах тазового дна, слизистых оболочках рта, гортани, конъюнктиве и др. Этим объясняется разнообразие клинической симптоматики, характерное для СПО. Вазомоторные и психоэмоциональные нарушения возникают довольно рано — через 2–3 недели после операции и практически ни у одной больной без лечения не подвергаются обратному развитию, а в четверти случаев приобретают длительное и тяжелое течение. Через 2–3 года присоединяются урогенитальные расстройства и атрофические изменения кожи и ее придатков.

Особого внимания заслуживает высокая частота сердечно-сосудистых заболеваний и остеопо-

роза у женщин с удаленными яичниками. Ишемическая болезнь сердца и нарушения мозгового кровообращения у них встречаются в 5 раз чаще, чем у женщин с интактными яичниками. Патогенез тяжелых осложнений сердечно-сосудистых заболеваний у женщин с дефицитом эстрогенов довольно сложен. Он объясняется дислипидемией, повышением атерогенности, нарушением биохимических процессов в эндотелии кровеносных сосудов и увеличением резистентности сосудов кровотоку и нарушением микроциркуляции.

Утрата защитного действия половых гормонов на костную ткань приводит к быстрой потере костной массы. Этот процесс начинается с первых дней послеоперационного периода, и в течение года происходит потеря 5–10–15 % костной массы, в то время как физиологическая потеря составляет 0,5–1 %. Вследствие этого, риск перелома позвонков у женщин с СПО в 9 раз, а шейки бедренной кости в 3 раза выше, чем у здоровых женщин того же возраста.

Принимая во внимание тяжелые последствия, возникающие у женщин после вынужденного удаления яичников, патогенетически обосновано устранение дефицита эстрогенов путем проведения заместительной эстрогенной терапии (ЗЭТ). При отсутствии противопоказаний (табл. 1) заместительная терапия только одними эстрогенами назначается всем больным с удаленными яичниками и маткой.

Основные требования, предъявляемые к ЗЭТ, состоят в следующем [4]:

– эстрогены должны быть натуральными;

– они должны приводить к эффекту при лечении минимальными дозами;

Противопоказания к назначению эстрогенов

Абсолютные	Относительные
Рак молочной железы	Выраженная артериальная гипертензия
Рак тела и шейки матки	Тяжелые формы бронхиальной астмы
Маточные кровотечения	Эпилепсия
Острый тромбоз	Мигрень
Острая тромбоэмболия	Эндометриоз
Печеночная недостаточность	Миома матки
Почечная недостаточность	
Меланома	
Менингиома	

– они не должны приводить к сколько-нибудь выраженным побочным явлениям;

– начинать лечение нужно через 2–3 недели после операции;

– продолжительность лечения вазомоторных и психоэмоциональных нарушений должна быть не менее 2 лет;

– терапия поздних осложнений СПО должна продолжаться 5–10 лет или минимально до возраста, соответствующего физиологической менопаузе.

В распоряжении практического врача имеются современные гормональные препараты, соответствующие этим требованиям: 17 β -эстрадиол, эстрадиола валерат, конъюгированные эстрогены.

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности препарата «Дивигель» при лечении СПО.

Материалы и методы исследования

Дивигель представляет собой гель на спиртовой основе, в котором в качестве действующего вещества использован эстрадиола гемигидрат. В одной упаковке находится 28 пакетиков, содержащих 1 мг препарата. Пациентки ежедневно наносили дивигель на кожу нижних отделов живота, бедер или ягодиц. Участок кожи соответствовал площади 1–2 ладоней. При трансдермальном применении метаболизм и выведение эстрадиола соответствует биотрансформации и выведению эндогенных эстрогенов. Лечение дивигелем проводилось в непрерывном режиме.

Под нашим наблюдением находились 10 женщин в возрасте от 36 до 47 лет (средний возраст $42 \pm 4,1$ года). Время после операции составило от 1 месяца до 1,5 лет. Объем оперативного вмешательства — гистерэктомия с двусторонним удалением придатков.

До начала лечения и через 6 и 12 месяцев на фоне продолжающейся терапии всем женщинам проводилось следующее обследование.

Оценивалось общее состояние здоровья пациентки, измерялось АД, проводилась запись ЭКГ, вычислялся индекс массы тела (ИМТ), производилось исследование основных биохимических показателей крови, в том числе, — холестерин общий, ЛПНП, ЛПОНП, ЛПВП, триглицериды; вычислялся коэффициент атерогенности. У всех женщин исследовалась коагулограмма крови, определялся уровень ФСТ₂ и E₂. Проводилось ультразвуковое исследование молочных желез или маммография, двухфотонная денситометрия плотности костной ткани в трех зонах (в области первого-четвертого поясничных позвонков, предплечья и тазобедренного сустава). Степень тяжести климактерических проявлений оценивалась по индексу Купермана.

Результаты исследования

Соматически здоровыми оказались 4 женщины, у остальных 6 — были обнаружены следующие заболевания: вегетососудистая дистония по гипер- и гипотоническому типу (2), хронический пиелонефрит (1), патология желудочно-кишечного тракта (2), хронический бронхит (1), ожирение с индексом массы тела свыше 30 кг/м (2), диффузный фиброаденоматоз молочных желез (1). Противопоказаний для ЗЭТ не было выявлено.

У всех женщин были выявлены признаки типичного климактерического синдрома (КС), первые симптомы которого возникли через 2–4 недели после операции. У 5 женщин КС имел тяжелое течение, у 3 — среднее, у 2 — легкое. В среднем степень тяжести течения КС по индексу Куппермана составила $24,1 \pm 1,4$.

Биохимические исследования крови не выявили отклонений от нормальных показателей белкового состава, глюкозы. Оказалась нормальной липидограмма (табл. 2) и гемостазиограмма. Не было нарушений ЭКГ.

У всех пациенток была констатирована значительная эстрогенная недостаточность ($61,4 \pm 5,2$ пмоль/л) и повышение ФСТ ($52,1 \pm 6,1$ мМЕ/мл).

Особого интереса заслуживают результаты оценки состояния костной ткани. Оценка, полученных при денситометрии, данных проводилась путем сравнения двух показателей: ожидаемого показателя плотности костной ткани для пациента данного возраста и пола (Z-score) или показателя плотности костной ткани, характерного для молодых здоровых людей данного пола (T-score), и результатом, полученным для данной женщины. Разница между ожидаемым и полученным показателями

называется стандартным коэффициентом отклонения (СКО), последний оценивался в соответствии с критериями ВОЗ. Обследование показало, что дефицит костной ткани после овариоэктомии развивается быстро: он был обнаружен у 9 женщин, у которых после операции прошло более 4 месяцев. У 6 из них была выявлена остеопения (СКО от 1,78 до 2,45) и у 3 — остеопороз (СКО от 2,63 до 2,99). При этом максимум патологических изменений приходился на первый-четвертый поясничные позвонки.

Через 6 месяцев применения дивигеля была достигнута практически полная ликвидация КС у всех женщин. Индекс Куппермана статистически значимо снизился до $1,3 \pm 0,2$ баллов ($P < 0,05$). Через 3–4 недели исчезли приливы и потливость. Улучшение сна, работоспособности, внимания, адаптивных способностей было отмечено к третьему-четвертому месяцу лечения. Статистически значимо ($P < 0,05$) изменились в сыворотке крови уровни ФСГ ($31,0 \pm 3,8$ мМЕ/мл) и E_2 ($109,8 \pm 7,6$ пмоль/л). Других изменений в состоянии организма женщин после 6 месяцев использования дивигеля не было обнаружено, в том числе, не произошло заметных изменений липидограммы сыворотки крови и состояния костной ткани. Не было отмечено и ухудшения в течение сопутствующей патологии.

Обследование женщин, произведенное через 12 месяцев продол-

жающейся терапии, показало явную тенденцию к оптимизации липидного спектра крови (табл. 2). На 17,8 % снизился уровень глюкозы в сыворотке крови (с $4,99 \pm 0,24$ до $4,1 \pm 0,45$ ммоль/л).

Денситометрические исследования выявили явный прирост костной массы. СКО снизился на $2,0 \pm 0,86$ %. У женщин с высоким ИМТ прирост костной массы был более выраженным и достигал 7 %, тогда как у женщин с низким индексом массы тела составлял 3 % в год.

Обсуждение

В последние годы в нашей стране с целью профилактики и лечения эстрогендефицитных состояний все большее распространение находит ЗГТ. Одним из таких состояний является синдром постовариоэктомии. Удаление яичников, особенно у женщин репродуктивного возраста, может привести и приводит не только к нейровегетативным и психоэмоциональным, но и метаболическим нарушениям, способствующим развитию тяжелой сердечно-сосудистой патологии и остеопорозу [1, 2, 3]. Поэтому необходимость приобретения собственного опыта в выборе препаратов для ЗГТ, основанная на данных литературы, вполне объяснима.

Проведенные нами, клинико-лабораторные наблюдения показали довольно высокую эффективность и приемлемость монотерапии дивигелем.

Как известно, при трансдермальном применении дивигель не подвергается эффекту «первого прохождения» в желудочно-кишечном тракте и печени, что уменьшает выраженность колебаний эстрадиола в плазме и позволяет снижать суточную дозу препарата до 1 мг. Переносимость препарата при этом повышается. В нашем 12-месячном исследовании ни одна женщина не отказалась от его использования.

Наши наблюдения свидетельствуют о хороших результатах, достигнутых при ликвидации вазомоторной и психоэмоциональной симптоматики, обусловленной дефицитом эстрогенов после овариоэктомии.

Особого внимания заслуживает благоприятное действие препарата на оптимизацию липидного спектра крови, что выразилось в снижении общего холестерина, ЛПНП, ЛПОНП, ТГ, коэффициента атерогенности и повышении ЛПВП. Особого интереса заслуживает снижение уровня ТГ, играющего важную роль в генезе сердечно-сосудистой патологии, ибо использование пероральных форм эстрогенов и особенно комбинированных эстроген-гестагенных препаратов приводит к обратному результату [5, 6]. Отсутствии повышения активности свертывающей системы крови также свидетельствует в пользу дивигеля.

Трансдермальная монотерапия дивигелем показала достаточную эффективность не только для профилактики, но и лечения остеопороза.

Выводы

1. У женщин после овариоэктомии быстро развивается комплекс тяжелых вазомоторных и психоэмоциональных расстройств, успешно купирующихся с помощью ЗЭТ дивигелем.

2. Овариоэктомия неблагоприятно влияет на костную ткань, в первую очередь на первые-четвертые поясничные позвонки, где быстро развивается остеопороз.

Таблица 2

Изменение липидного спектра крови на фоне лечения дивигелем

	До лечения	После лечения	Направленность изменений
Общий холестерин, ммоль/л	$4,93 \pm 0,57$	$4,4 \pm 0,45$	↓ 16,1 %
ЛПВП, ммоль/л	$1,26 \pm 0,17$	$1,43 \pm 0,24$	↑ 13,5 %
ЛПНП, ммоль/л	$3,14 \pm 0,42$	$2,23 \pm 0,24$	↓ 28,8 %
ЛПОНП, ммоль/л	$0,64 \pm 0,09$	$0,54 \pm 0,11$	↓ 14,7 %
ТГ, ммоль/л	$1,39 \pm 0,20$	$1,01 \pm 0,13$	↓ 26,9 %
КА	$3,00 \pm 0,40$	$1,91 \pm 0,20$	↓ 35,6 %

3. Применение дивигеля сначала тормозит потерю костной массы, а через год способствует ее приросту.

4. Терапия дивигелем благоприятно сказывается на атерогенном профиле крови, что является профилактикой атеросклероза и сердечно-сосудистой патологии.

5. Указанные субъективные и объективные изменения при применении дивигеля способствуют улучшению качества жизни у больных с синдромом постовариоэктомии.

Литература

1. Репина М. А. Возможности климонорма в устранении

нарушений, связанных с выпадением функций яичников // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. — 1998. — № 8. — С. 107–111.

2. Рябцева И. Т., Шаповалова К. А. Заместительная гормональная терапия при синдроме постовариоэктомии // Сб. статей под ред. Академика В. И. Кулакова // Заместительная гормональная терапия — гармоничная зрелость женщины. — М. — 2000. — С. 3–7.

3. Сметник В. П., Тумилович Л. Г. Неоперативная гинекология. — М. — 1999. — 591 с.

4. Сметник В. П. Принципы заместительной гормонопрофилактики и терапии

климактерических расстройств // Проблемы пери- и постменопаузального периода. — Материалы симпозиума. — М. — 1996. — С. 72–75.

4. Сметник В. П., Шестакова И. Г. Клинический опыт использования препарата «Дивигель» // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. — 1999. — № 1. — С. 76–78.

5. Stampfer M. J., Grodstein F. Role of hormone replacement in cardiovascular disease. In treatment of the postmenopausal women: basic and clinical aspects // ed. Lobo RA. Raven Press Ltd, New-York. — 1994. — P. 223–233.

А. С. ВИШНЕВСКИЙ,
Н. Р. САФРОННИКОВА,
А. И. НУРМУХАМЕДОВ,
И. Ш. ЮСУПОВА,
Н. Б. ИГАМБЕРДИЕВА,
А. Ю. КАНДИЛЕТУ

Центр превентивной медицины
ассоциации онкологов-гинекологов
Санкт-Петербурга;
НИИ медицинской реабилитации
и физиотерапии
МЗ Республики Узбекистан, Ташкент.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ФИТОЭСТРОГЕНОВ И НАТУРАЛЬНЫХ ЭСТРОГЕНОВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ В КАЧЕСТВЕ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ГОРМОНОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ КЛИМАКТЕРИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

В сравнительном аспекте изучена клиническая эффективность «натурального» эстрогена-17-бета-эстрадиола и фитоэстрогенов в устранении проявлений климактерического синдрома и возрастной гиперлипидемии. Климадинон может рассматриваться как альтернативный классической заместительной гормонотерапии препарат для лечения вегетососудистых расстройств при климактерическом синдроме на первом этапе лечения больных.

Заместительная гормонотерапия натуральными эстрогенами в комбинации с прогестагенами в настоящее время получила значительное распространение для лечения синдрома дефицита эстрогенов, обусловленного естественной или искусственной менопаузой. Отмечен положительный эффект натуральных эстрогенов при лечении больных климактерическим синдромом (КС), как в отношении вегетососудистых расстройств, профилактики атеросклероза и нормализации метаболических сдвигов в виде гиперлипидемии и остеопороза (1, 2, 3).

Вместе с тем, длительное применение эстроген-прогестинových комбинаций в качестве заместительной гормонотерапии помимо положительных сдвигов в гомеостазе может вызывать нередко побочные нежелательные эффекты (нарушение функции печени и системы гемостаза, циклические кровоотделения в постменопаузе), которые вынуждают гормонотерапию отменять.

Немаловажное значение имеет и риск индукции опухолевого заболевания у пациенток с отягощенной онкологической наследственностью, что часто не позволяет проводить заместительную гормонотерапию в течение продолжительного времени.

В этих условиях представляется перспективным изучение клинической эффективности ряда препаратов, нарабатываемых из растительного сырья, и содержащих так называемые фитоэстрогены. Эти растительные соединения обладают рядом положительных

качеств (не резко выраженный эстрогенный эффект на ткани-мишени, способность ингибировать систему ароматаз, снижающих эстрогенную стимуляцию тканей), что делает их применение эффективным и безопасным и, практически, не имеет противопоказаний (1, 2, 3, 5).

Целью настоящего проспективного кооперированного исследования явилось проведение сравнительного анализа клинической эффективности препаратов, содержащих комбинацию натурального эстрогена (17-бета-эстрадиола) и прогестагенов (Прогинова, Цикло-Прогинова и Климен — фирмы «Шеринг», Германия) и препарата, содержащего фитоэстрогены («Климадинон» фирмы «Бионорика», Германия), у пациенток с различными проявлениями климактерического синдрома в пре- и постменопаузе.

Материалы и методы

Материал проспективного исследования представлен данными, относящимися к 178 пациенткам с вегетососудистыми и метаболическими нарушениями в климактерическом периоде. Исследование и оценка результатов лечения проводилась по единому протоколу в двух реабилитационных Центрах — Центре превентивной медицины (г. Санкт-Петербург) и Отделе гинекологии НИИ медицинской реабилитации и физиотерапии Минздрава Республики Узбекистан (г. Ташкент). Из 178 пациенток, 102 находились в перименопаузе (средний возраст — $49,2 \pm 1,5$ лет) и 76 в по-

стменопаузе (средний возраст 56,4±1,8 лет. Средняя длительность постменопаузы 2,1±0,9 года). Основные жалобы были представлены несколькими группами преобладавших симптомов:

1. Вегето-сосудистые нарушения — «приливы», потливость, головокружения у 160 (89,8%) человек.

2. Чувство слабости, пониженного настроения, снижение работоспособности — у 105 (58,9%) человек.

3. Неустойчивое повышение кровяного давления, сочетавшееся с кардиалгиями (без очаговых изменений в миокарде по данным ЭКГ) — у 27 (15,1%) человек.

4. Нарушения липидного обмена, преимущественно, в виде гиперлипидемии 2-а и 2-б типов (по Фридриксону) — у 82 (46,0 %) человек.

5. Нарушения менструального цикла (изменение длительности межменструального интервала, гиперполименорея) в группе из 102 пациенток в перименопаузе отмечены у 87 (85,3%)

До начала гормонотерапии все пациентки прошли обследование (УЗ исследование молочных желез, органов брюшной полости и малого таза, а также цитологическое исследование мазков из экто-эндоцервикса и аспирата эндометрия), позволившее исключить предопухолевые и опухолевые заболевания. Определение липидных показателей

проводилось в сыворотке периферической крови методом иммуноферментного анализа с использованием тест-системы «Elisa Kit», до начала гормонотерапии и в конце 3–5 цикла лечения.

В качестве лечебных воздействий в перименопаузной группе женщин (102 пациентки) назначались путем рандомизации комбинированные эстроген-гестагенные препараты: Цикло-Прогинова (38 пациенток), Климен (42 пациентки) по 1табл. с 5-го дня цикла или ациклического кровомазания, в течение 21 дня, с последующим перерывом в приеме препарата длительностью 7–10 дней. Препараты назначались в течение 3–5 циклов (средняя продолжительность гормонотерапии составила 4,2 цикла). У 22 пациенток перименопаузной группы проводилось лечение фитоэстрогенами, содержащимися в Климадиноне (экстракт корневища Цимицифуги). Препарат назначался в дозе 20 мг, два раза в день, в постоянном режиме, в течение 3–5 месяцев (средняя продолжительность лечения составила 4,6 месяца).

В постменопаузной группе, из 76 пациенток 46 получали Прогинову (2 мг эстрадиола валерата), с 1-го по 21 день календарного месяца, с перерывом в приеме длительностью в 7–10 дней. 30 женщин этой группы получали Климадинон, по 20 мг два раза в день, в течение 3–5 месяцев. Средняя

продолжительность лечения составила 4,4 месяца.

Оценка эффекта лечения проводилась по данным анкетирования и объективного обследования больных, а также исследования динамики липидных показателей и индекса массы тела (индекс Кетле). Статистическая обработка материала проводилась с использованием критерия «t» и метода непараметрической статистики — критерия Вилкоксона-Манна-Уитни.

Результаты и обсуждение

Сравнительная эффективность применявшихся препаратов в отношении прекращения вазомоторных расстройств в перименопаузной и постменопаузной группах пациенток представлены в табл. 1. Как видно из представленных данных, все три препарата, содержащих одинаковую дозу эстрадиола валерата (2 мг) эффективно купировали «приливы». В целом по группе этот эффект отмечен у 111 (88,0%) из 126 пациенток. Аналогичная закономерность прослеживается и в отношении прекращения симптомов слабости и психической депрессии. Все три препарата проявили высокую эффективность, что отмечено у 111 (88,0%) из 126 пациенток.

Не выявлено существенных различий между препаратами и у пациенток, у которых эффект гормонотерапии был слабым или не

Таблица 1

Сравнительная эффективность Прогиновы, Цикло-Прогиновы, Климена и Климадинона в устранении симптомов климактерического невроза

Оценка эффекта гормонотерапии	Прогинова (n=46)	Цикло- Прогинова (n=38)	Климен (n=42)	Климадинон (n=52)
Вегетативные нарушения: прекратились	40 (87,0%)	33 (86,8%)	38 (90,4%)	32 (61,5%)
сохранялись	6 (13,0%)	5 (13,2%)	4 (9,6%)	20 (38,5%)
Психическая депрессия, слабость, кардиалгии: прекратились	38 (82,6%)	36 (94,7%)	37 (88,0%)	30 (57,7%)
сохранялись	8 (26,1%)	2 (5,3%)	5 (12,0%)	22 (42,3%)

определялся совсем: — у 10 (13%) пациенток с «приливами», и у 9 пациенток (12%) со слабостью и депрессией.

Из 111 пациенток, у которых благоприятный эффект был достигнут в результате 3–5 циклов гормонотерапии, у 105 (94,6%) человек этот эффект отмечался уже в первые три недели лечения. На наш взгляд это один из важнейших временных интервалов для оценки клинической эффективности препарата в каждом индивидуальном наблюдении. У остальных 6 пациенток благоприятный эффект лечения был достигнут только на 2–5 цикл лечения. Препарат Климадинон, содержащий в составе экстракта корневища Цимицифуги комплекс растительных эстрогенов (фитоэстрогенов), вызвал регресс симптомов вегетососудистых нарушений у 32 (61,5%) пациенток и у 30 (57,7%) значительно смягчил проявления кардиоалгии и психической депрессии. Однако благоприятный эффект Климадинона по своей выраженности уступал таковому при применении натуральных эстрогенов ($P=0,05$. Критерий Вилкоксона-Манна-Уитни).

Распределение больных по времени наступления максимального клинического эффекта в отношении устранения вегетососудистых расстройств, в течение первого цикла лечения, представлено в табл.2.

Как видно из приводимых в табл.2 данных, в группе с клинически выраженным эффектом у 63 (56,7%) из 111 больных, при-

нимавших один из трех препаратов эстроген-прогестиновых комбинаций, уже к 10 дню 1-го цикла лечения отмечено существенное смягчение (менее 10 приступов за сутки) или прекращение «приливов». При этом, судя по распределению больных, не выявлено различий по времени наступления клинического эффекта между Прогиновой (эстрадиола валерат 2 мг) и комбинированными эстроген-гестагеновыми препаратами Цикло-Прогиновой и Клименом, у которых с 11 дня приема к эстрадиола валерату (2 мг) добавлялись прогестагены, соответственно, норгестрел (0,5 мг) и ципротерона ацетат (1 мг). Последнее позволяет заключить о ключевой роли эстрадиола валерата в нормализации дизэнцефальных нарушений, лежащих в основе вегетососудистого невроза, являющимся одним из проявлений климактерического синдрома.

При применении Климадинона у 52 женщин перименопаузного и постменопаузного периодов положительный эффект фитоэстрогенов в отношении устранения вегетососудистых нарушений проявился у 22 (42,3%) человек только к концу первого месяца лечения. У 10 пациенток положительный эффект терапии фитоэстрогенами реализовался только к середине второго месяца лечения.

Специального внимания заслуживают данные о характере побочных эффектов при проведении гормонотерапии указанными препаратами, которые существенно

различались между группами пациенток (Табл. 3.).

Как видно из данных, приводимых в табл.3, достоверно более низкая частота симптомов гиперэстрогенизации в виде нагрубания молочных желез при лечении Цикло-Прогиновой и Клименом по сравнению с этими показателями у пациенток, принимавших Прогинову, обусловлена, на наш взгляд, содержанием в первых двух препаратах прогестагенов, которые существенно нейтрализовали специфическое эстрогенное влияние эстрадиола валерата на ткани мишени. В итоге, если при применении Прогиновы частота всех побочных эффектов в первые циклы лечения отмечена у 38 (82,6%) из 46 пациенток, то при приеме Цикло-Прогиновы и Климена, соответственно, у 23 (60,5%) из 38, и у 22 (52,4%) из 42 больных. Таким образом, применение сочетанных схем заместительной гормонотерапии, в которых 21-дневный прием эстрадиола валерата дополняется в последние 10 дней еще и прогестагеном, обеспечивает лучшую переносимость всей схемы лечения при сохранении ее высокой клинической эффективности. Две пациентки, принимавшие Цикло-Прогинову, у которых сохранялись ациклические кровомазанья после завершения гормонотерапии были подвергнуты хирургическому лечению в объеме экстирпации матки с придатками. У одной из них определялись небольшие субмукозные узлы миомы, и у другой — текома яичника. Наличие таких органических изменений в органах мишенях репродуктивной системы является препятствием для проведения успешной заместительной гормонотерапии в перименопаузе.

Клиническая эффективность Климадинона в лечении вегетососудистых расстройств при КС несколько уступает лечебному эффекту гормонотерапии в виде последовательной комбинации эстрадиола валерата и прогестагенов, но терапия фитоэстрогенами не сопровождалась какими-

Таблица 2

Распределение больных по времени наступления максимального клинического эффекта гормонотерапии в устранении вегетососудистых нарушений в первом цикле лечения (в днях)

Дни лечения в первый месяц гормонотерапии	3	7	10	17	21	30
Прогинова		2	6	6	1	15
Цикло-Прогинова		2	10	2	1	15
Климен		3	10	1	—	14
Климадинон	—	—	—	2	2	18

Побочные эффекты, отмеченные при проведении заместительной гормонотерапии препаратами Прогинова, Цикло-Прогинова, Климен и Климадинон за весь период лечения

Побочные эффекты	Прогинова (n=46)	Цикло- Прогинова (n=38)	Климен (n=42)	Климадинон (n=52)
Ациклические кровянистые выделения	9 (19,5%)	5 (13,2%)	5 (11,9%)	не отмечено
Тошнота	4 (8,7%)	2 (5,3%)	4 (9,5%)	2 (3,8%)
Нагрубание молочных желез	18 (39,1%)*	10 (26,3%)*	5 (11,9%)*	3 (5,7%)
Увеличение массы тела (>5%)	7 (15,2%)	6 (15,7%)	8 (19,0%)	не отмечено
Всего	38 (82,6%)	23 (60,5%)	22 (52,4%)	5 (9,6%)

* $P = 0,05$. Критерий Вилкоксона-Манна-Уитни.

либо осложнениями, свойственными «классической» заместительной гормонотерапии (табл.3). Можно сделать вывод о том, что менее выраженный эффект Климадинона в отношении устранения нарушений КС компенсируется практическим отсутствием каких-либо осложнений, свойственных «классической» гормонотерапии. Данное обстоятельство говорит о чрезвычайно широком диапазоне приемлемости фитоэстрогенов при лечении разнообразных нарушений, свойственных КС.

По современным данным фитоэстрогены представляют собой гликозиды изофлавоноидов, которые преобразуются кишечными бактериями в гормоноподобные структуры. Так, в процессе метаболизма изофлавоноидов образуется много компонентов, и, в частности, соединения с эстрогеновой активностью — энтеролонгон и энтеродиол. Эти соединения, обладающие слабыми эстрогенными свойствами, влияют, тем не менее, на продукцию, метаболизм и биологическую активность половых гормонов и внутриклеточных ферментов — ароматаз, регулирующих, внегонадное (метаболическое) образование эстрогенов (4).

Данные соединения представляются исключительно перспек-

тивными для изучения их многообразных свойств и внедрения в клиническую практику.

Во-первых, доказана их слабо выраженная, но достаточная эстрогеновая активность, что позволяет включать эти фитоэстрогены (в нашем случае это соединения, содержащиеся в экстракте корня цимицифуги) в схемы заместительной гормонотерапии у пациенток со сниженным эстрогенным фоном в результате возрастных процессов (климактерический период) или искусственной постменопаузы, без риска вызвать осложнения, свойственные «классической» заместительной гормонотерапии эстрогенами и прогестагенами.

Во-вторых, фитоэстрогены, как полагают, обладают и противоопухолевым эффектом в отношении гормонозависимых новообразований органов женской репродуктивной системы за счет их способности ингибировать активность нескольких ферментов (тирозинкиназы и других протеинкиназ, ароматазы), усиливающих образование половых стероидов, посредством механизмов, не затрагивающих рецепторы эстрогенов.

Последнее делает возможным применение фитоэстрогенов в лечении у пациенток, которым применение классической гормонотерапии препаратами эстрадиола

противопоказано из-за указаний в анамнезе на перенесенное опухолевое заболевание или имеющейся отягощенной наследственности по раку (5).

Известно, что одним из благоприятных эффектов заместительной гормонотерапии, позволяющих снизить частоту развития осложнений атеросклероза, является ее нормализующее влияние на нарушения липидного спектра крови, обусловленные возрастными сдвигами. Особое внимание в нашем исследовании было уделено таким показателям как общий холестерин, холестерин высокой и низкой плотности и триглицеридам. Оценивалась динамика массы тела и атерогенного индекса. Для того, чтобы было возможным определить влияние заместительной гормонотерапии на липидные показатели, для исследования отбирались пациентки с исходно высокими значениями липидных фракций (преимущественно, гиперлипидемии 2-А и 2-Б типов. Динамика изменений указанных параметров к 3 месяцу проведения заместительной гормонотерапии представлена в табл. 4. Можно видеть существенное снижение содержания общего холестерина сыворотки крови к 3 месяцу заместительной гормонотерапии во всех трех группах пациенток. На этом фоне

Динамика изменений липидного спектра сыворотки крови в результате 3–5-месячного курса заместительной гормонотерапии Прогиновой, Цикло-Прогиновой и Климадином

Показатели липидов сыворотки крови	Этапы обследования	Прогинова (40)	Цикло-Прогинова (35)	Климадинон (41)
Общий холестерин (ммоль-л)	1	7,55 (0,64)	7,2 (0,55)	6,9 (0,75)
	2	5,7 (0,51)**	6,0 (1,4)*	6,0 (1,7)
Холестерин высокой плотности (ммоль-л)	1	1,4 (0,11)	1,1 (0,15)	0,9 (0,08)
	2	2,5 (0,17)**	1,8 (0,11)**	1,9 (0,81)
Холестерин низкой плотности (ммоль-л)	1	4,2 (0,64)	6,0 (0,65)	6,1 (0,25)
	2	3,0 (0,11)*	3,8 (0,88)*	5,8 (0,85)
Триглицериды (ммоль-л)	1	2,2 (0,98)	2,4 (0,98)	2,4 (1,4)
	2	2,0 (0,78)	1,4 (0,62)*	2,6 (0,44)
Атерогенный индекс	1	4,9 (0,85)	5,5 (1,11)	7,1 (1,5)
	2	2,1 (0,33)**	3,0 (0,95)*	6,2 (0,55)
Индекс массы тела (Кетле)	1	28,5 (1,9)	28,3 (1,7)	30,4 (1,9)
	2	27,6 (1,4)	28,7 (1,5)	28,8 (1,5)

В скобках приводятся величины средней ошибки.

Существенность различий выявлялась непараметрическим критерием Вилкоксона-Манна-Уитни (* $P=0,05$; ** $P=0,01$).

Этапы обследования: 1 – до лечения; 2 – окончание курса лечения.

отмечалась благоприятная динамика изменений в спектре липопротеинов в виде повышения антиатерогенной фракции (холестерин высокой плотности) и снижения уровня атерогенной фракции (холестерин низкой плотности). Такой положительный эффект лечения достоверно отмечен при лечении Прогиновой и Климадином. При приеме Цикло-Прогиновой динамика изменений в спектре липидов была аналогичной, с той лишь разницей, что увеличение содержания холестерина высокой плотности (альфа-холестерин) в конце третьего цикла лечения не достигало статистически значимого различия с исходным уровнем.

Уровень триглицеридов при лечении Прогиновой и Цикло-Прогиновой не претерпевал существенных изменений, но достоверно снизился у пациенток, принимавших Климадинон.

Благоприятная динамика изменений фракций липопротеинов у

пациенток в постменопаузе, получавших лечение Прогиновой, Цикло-Прогиновой и Климадином закономерно привела и к достоверному снижению атерогенного индекса во всех трех группах. Масса тела в данной выборке пациенток существенно не изменилась к завершению 3 цикла лечения.

Механизм нормализующего эффекта указанных препаратов на липидный обмен остается не совсем ясным и требует дополнительных исследований. Одним из возможных механизмов, лежащих в основе подобного влияния, может быть повышение чувствительности больных к инсулину, обусловленному эстрадиола валератом (6).

Как известно, возрастное снижение чувствительности тканей к инсулину приводит к реактивной гиперинсулинемии и обусловленной ею возрастной гиперлипидемии, преимущественно, 2-А и 2-В типов, с которой коррелирует

высокий риск развития атеросклероза. Последнее, согласно онтогенетической модели старения, разработанной В. М. Дильманом (2), является ключевым механизмом в развитии возрастной патологии. Назначение классического (натурального) эстрогена, каким является эстрадиола валерат, в определенной мере устраняет комплекс возраст-ассоциированных нарушений в метаболизме глюкозы и липидов, что позволяет рассматривать заместительную гормонотерапию изученными нами препаратами как патогенетическую профилактику возрастных нарушений внутренней среды организма.

Что касается Климадинона, то лечение этим фитозэстрогеном не вызвало достоверной положительной динамики в спектре липидов. Умеренное снижение фракций атерогенных липидов (общий холестерин, холестерин низкой плотности, атерогенный индекс)

не достигало существенного различия в сравнении с исходными значениями и имело вид только тенденции. Можно сделать вывод, что менее выраженный эффект лечения фитоэстрогенами в отношении устранения КС, компенсируется отсутствием заметных побочных реакций и осложнений, свойственных «классической» гормонотерапии. Данное обстоятельство свидетельствует о чрезвычайно широком диапазоне приемлемости препарата Климадинон (содержащего фитоэстрогены) у пациенток с вегетососудистыми нарушениями, свойственными КС.

Литература

1. Вихляева Е. М. Климактерический синдром.— Гл. в рук.: Гинекологическая эндокринология.— М., МИА, 2001.— С.596–614.
2. Вишневский А. С., Сафронникова Н. Р., Мельникова Н. Ю. и др. - Положительный опыт проведения заместительной гормонотерапии у больных климактерическим синдромом препаратами Прогинова, Цикло-Прогинова и Клименом. / Журнал акушерства и женских болезней.— 1999— Выпуск 4.— С.— 34–38.
3. Дильман В. М. Четыре модели медицины.— Медицина.— 1987.— С.73–135.
4. Сметник В. П. Принципы заместительной гормонотерапии при климактерических расстройствах.— Акуш. Гинекол.— 1995.— 1.— С.15–18.
5. Gambacciani M, Spinetti A., Orlandi R. et.al.— Effects of new estrogen-progestagen combination in the treatment of postmenopausal syndrome. Maturitas.— 1995.— 22.— P. 115–120.
6. Session D. R., Kelly A. C., Jewelewicz R.— Current concepts in estrogen replacement therapy in the menopause.— Fertil.Steril.— 1993.— 2.— 277–284.

ПРОДУКЦИЯ ЦИТОКИНОВ МОНОНУКЛЕАРНЫМИ КЛЕТКАМИ, ИНФИЛЬТРИРУЮЩИМИ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ ЯИЧНИКОВ

В присутствии аутосыворотки изучена продукция ИЛ1 β , ИЛ2, ИЛ4, ИЛ6 и ФНО α мононуклеарными клетками, инфильтрирующими эпителиальные опухоли яичников 50 женщин больных доброкачественными опухолями, 30 больных пограничными опухолями и 50 больных раком яичников. Установлено, что продукция ИЛ1 β , ФНО α и ИЛ6 мононуклеарными клетками, инфильтрирующими эпителиальные опухоли яичников, возрастает при малигнизации доброкачественных опухолей и снижении степени дифференцировки клеток рака яичников. При малигнизации доброкачественных опухолей и снижении степени дифференцировки клеток рака яичников выявлено снижение базальной и стимулированной продукции ИЛ2, а также стимулированной продукции ИЛ4 мононуклеарами, инфильтрирующими опухоль. Полученные данные позволяют констатировать повышение активности мононуклеарных фагоцитов, инфильтрирующих эпителиальные опухоли яичников, в процессе их прогрессирования, а также снижение активности Т-клеточной иммунной реакции 1 и 2 типа в ткани опухолей этой локализации. Одной из возможных причин снижения клеточного иммунитета на тканевом уровне у больных опухолями яичников может быть повышенная продукция мононуклеарными клетками цитокинов, замыкающих иммунные реакции, в частности ИЛ6.

Роль отдельных цитокинов в механизмах противоопухолевого иммунитета, а также возможности применения их в лечении опухолей разной локализации активно изучается на протяжении 20 лет [3]. Несмотря на это, особенности цитокинового обмена у больных эпителиальными опухолями яичников (ЭОЯ) изучены недостаточно. Имеющиеся литературные данные, посвященные этой проблеме, немногочисленны и неоднозначны. Большинством авторов, в том числе и нами, оценивался уровень цитокинов в сыворотке крови больных ЭОЯ и особенности их продукции иммунокомпетентными клетками периферической крови [4, 7, 9]. В то же время продукция цитокинов мононуклеарными клетками (МНК), инфильтрирующими ЭОЯ, практически не изучена, что не позволяет достоверно оценить их функциональную активность на финальном этапе реализации противоопухолевого иммунитета [8, 10].

Цель исследования

Изучить продукцию отдельных цитокинов МНК, инфильтрирующими эпителиальные опухоли яичников, в том числе интерлейкина-1 β (ИЛ1 β) и фактора некроза опухоли- α (ФНО α), как цитокинов, обладающих противоопухолевой активностью и отражающих функциональное состояние мононуклеарных фагоцитов в смешанной культуре клеток, а также ИЛ2 и ИЛ4 — цитокинов, опосредующих противоопухолевую клеточную реакцию Т-лимфоцитов по 1 или 2 типу, и ИЛ6 — как цитокина, замыкающего реакции клеточного иммунитета.

Методы исследования

Были изучены особенности спонтанной и стимулированной продукции цитокинов мононуклеарами, изолированными из ткани ЭОЯ, у 130 пациенток, находившихся на лечении в Ставропольском краевом онкологическом диспансере в период с 1998 по 2000 гг.

После клинического обследования, проведения УЗИ, КТ и гистологического исследования образцов удаленных опухолей все больные были распределены на 4 группы: 50 больных доброкачественными эпителиальными опухолями яичников, 30 — пограничными опухолями яичников, 20 — высокодифференцированным раком яичников и 30 — умеренно- и низкодифференцированным раком.

Степень дифференцировки клеток рака яичников оценивалась по методике, предложенной Г. Г. Автандиловым (1996) [1] и адаптированной нами относительно ЭОЯ. Учитывались площадь ядер опухолевых клеток, их плоидность, а также параметры активности областей организаторов ядрышек.

Изолированную из опухоли культуру МНК получали по методике, описанной Н. В. Чердынцевой и соавт. (1997) [5]. Для этого опухолевую ткань измельчали на кусочки размером 1 x 1 x 1 мм, затем инкубировали в ферментном коктейле, содержащем 0,01% коллагеназы (0,37 ЕД/мг «Serva»), 0,01% дезоксирибонуклеазы II (262 КЕД/мг, «Serva») в течение 30 мин на магнитной мешалке в пластиковом стаканчике объемом 50мл при 37 °С. Полученную клеточную суспензию

дважды отмывали от ферментов средой Хенкса и ресуспендировали в среде 199 [4].

Выделение моноклеарных клеток из полученной клеточной суспензии осуществлялось на градиенте плотности Ficoll-Raque ($\rho = 1,077$ г/мл) производства «Pharmacia Fine Chemicals» (Швеция) по методу, описанному Вуит (1968) [6].

Культивирование моноклеарных клеток, инфильтрирующих опухоль с целью моделирования условий, приближенных к внутренней среде организма, проводили по методике, предложенной Н. М. Бережной и соавт. (1993 г.) [2]. Для этого к клеточной суспензии, содержащей МНК в конечной концентрации 2×10^6 /мл среды 199, добавляли 10% ауто-сыворотки обследованных женщин и 40 мкг/мл гентамицина. Для оценки стимулированной продукции цитокинов в полученные клеточные суспензии добавляли по 20 мкг/мл фитогемагглютина (ФГА) производства АОО «Пан Эко» (Россия). Клеточные суспензии инкубировали в течение 24 часов при 37 °С и 100% влажности в атмосфере 5% CO₂. После истечения срока культи-

вирования супернатанты очищали центрифугированием при 800 g в течение 30 мин, собирали в стерильные пластиковые пробирки типа «Эппендорф» и хранили до тестирования при - 30 °С не более 6 мес.

Уровень цитокинов в культуральных средах определялся методом твердофазового иммуноферментного анализа (ИФА) на планшетном фотометре «Labsystems iEMS Reader MF» (Финляндия) с помощью наборов реагентов ТОО «Протеиновый контур» (Россия). По данным титрования стандартных образцов строились калибровочные графики для каждого из цитокинов, по которым определялась концентрация ИЛ1 β , ИЛ2, ИЛ4, ИЛ6 и ФНО α в исследуемых образцах.

Статистическая обработка полученных данных проводилась на компьютере PENTIUM II-300, с использованием программы «Primer Biostatistic 4.03» для Windows'95. Для всех показателей полученных у женщин основной и контрольной группы определялись средние значения (M), а также стандартная ошибка среднего (m). Для оценки достоверности различий между значениями использовался

критерий Стьюдента. Различия между показателями считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования

По нашим данным (табл. 1.), спонтанная и стимулированная продукция ИЛ1 β моноклеарными, инфильтрирующими опухоль возрастает в процессе малигнизации доброкачественных опухолей яичников и снижения степени дифференцировки клеток рака. Однако, способность МНК опухоли отвечать на стимуляцию ФГА повышением уровня продукции этого цитокина резко снижена у всех больных ЭОЯ. Так, в ответ на стимуляцию моноклеарные клетки, выделенные из доброкачественных и пограничных опухолей яичников, не отвечают достоверным повышением продукции ИЛ1 β , а МНК, выделенные из рака яичников, отвечают достоверным снижением уровня продукции этого цитокина.

Похожая закономерность отмечается и в отношении синтеза ФНО α (табл. 1.), однако, увеличение уровня продукции этого цитокина МНК опухоли отмечается, начиная с рака яичников, и

Таблица 1

Спонтанная и стимулированная продукция ИЛ1 β и ФНО α моноклеарными клетками, инфильтрирующими ЭОЯ

	ИЛ1 β , пкг/мл		ФНО α , пкг/мл	
	Спонтанная продукция (M \pm m)	Стимулированная продукция (M \pm m)	Спонтанная продукция (M \pm m)	Стимулированная продукция (M \pm m)
Доброкачественные опухоли яичников (n=50)	87,5 \pm 2,9	92,1 \pm 18,9	56,9 \pm 1,9	61,5 \pm 3,3
Пограничные опухоли яичников (n=30)	94,9 \pm 10,5*	97,0 \pm 11,6*	63,5 \pm 3,7	68,9 \pm 9,7
Высокодифференцированный рак (n=20)	142,2 \pm 12,6**	111,9 \pm 15,1* ↓	68,3 \pm 3,8*	72,3 \pm 5,0
Умеренно- и низкодифференцированный рак (n=30)	181,5 \pm 12,7***	131,1 \pm 12,3** ↓	91,5 \pm 3,6***	100,3 \pm 4,5***

- * отличия от доброкачественных опухолей яичников ($p < 0,05$);
 ** отличия от доброкачественных и пограничных опухолей яичников ($p < 0,05$);
 *** отличия от доброкачественных, пограничных опухолей и высокодифференцированного рака яичников ($p < 0,05$);
 ↑ ↓ достоверное повышение или снижение стимулированной продукции цитокинов МНК ($p < 0,05$).

Таблица 2

Спонтанная и стимулированная продукция ИЛ2 мононуклеарными клетками, инфильтрирующими ЭОЯ		
	ИЛ2, МЕ/мл	
	Спонтанная продукция (M±m)	Стимулированная продукция (M±m)
Доброкачественные опухоли яичников (n=50)	108,8±1,5	114,9±2,4 ↑
Пограничные опухоли яичников (n=30)	98,2±1,0*	104,5±2,4* ↑
Высокодифференцированный рак (n=20)	97,3±1,1*	99,2±2,5*
Умеренно- и низкодифференцированный рак (n=30)	88,7±1,3***	86,6±2,4***

Таблица 3

Спонтанная и стимулированная продукция ИЛ4 мононуклеарными клетками, инфильтрирующими ЭОЯ		
	ИЛ4, пкг/мл	
	Спонтанная продукция (M±m)	Стимулированная продукция (M±m)
Доброкачественные опухоли яичников (n=50)	32,4±1,4	38,7±1,9 ↑
Пограничные опухоли яичников (n=30)	32,1±0,7	29,6±1,4*
Высокодифференцированный рак (n=20)	32,6±1,4	30,3±1,5*
Умеренно- и низкодифференцированный рак (n=30)	29,7±0,9	26,1±0,8*** ↓

Таблица 4

Спонтанная и стимулированная продукция ИЛ6 мононуклеарными клетками, инфильтрирующими ЭОЯ		
	ИЛ6, пкг/мл	
	Спонтанная продукция (M±m)	Стимулированная продукция (M±m)
Доброкачественные опухоли яичников (n=50)	957,7±12,9	1483,0±103,6 ↑
Пограничные опухоли яичников (n=30)	996,3±58,6	1173,6±134,4
Высокодифференцированный рак (n=20)	1406,0±124,1**	1206,0±110,2
Умеренно- и низкодифференцированный рак (n=30)	1550,0±177,6**	1257,2±168,5

* отличия от доброкачественных опухолей яичников (p<0,05);

** отличия от доброкачественных и пограничных опухолей яичников (p<0,05);

*** отличия от доброкачественных, пограничных опухолей и высокодифференцированного рака яичников (p<0,05);

↑ ↓ достоверное повышение или снижение стимулированной продукции цитокинов МНК (p<0,05).

прогрессирует со снижением степени дифференцировки его клеток. При этом, стимулированная продукция ФНОα достоверно не отличается от спонтанной ни в одной из групп больных.

Полученные данные относительно продукции ИЛ1β и ФНОα МНК больных ЭОЯ подтверждают факт увеличения цитотоксического потенциала мононуклеарных фагоцитов, инфильтрирующих опухоль у этих больных, прогрессирующую в процессе малигнизации доброкачественных опухолей и снижения степени дифференцировки клеток рака яичников. Отсутствие ответа МНК доброкачественных и пограничных опухолей в ответ на стимуляцию ФГА указывает на достижение ими максимальной активности, а снижение синтеза ИЛ1β и ФНОα мононуклеарами, инфильтрирующими рак яичников, указывает на декомпенсацию противоопухолевой цитотоксичности мононуклеарных фагоцитов.

При изучении продукции МНК, выделенными из ткани опухоли, ИЛ2 (табл. 2.) нами установлено, что спонтанная и стимулированная продукция этого цитокина снижается при малигнизации доброкачественных опухолей и уменьшении степени дифференцировки рака яичников. При этом, только МНК доброкачественных и пограничных опухолей отвечают увеличением стимулированной продукции ИЛ2, а мононуклеары рака яичников на стимуляцию ФГА достоверно не реагируют. Это убедительно указывает на снижение активности Т-хелперов 1 типа в реализации противоопухолевого иммунитета при малигнизации доброкачественных опухолей и прогрессирование рака яичников.

В отличие от ИЛ2, базальная продукция ИЛ4 (табл. 3.) мононуклеарными клетками опухоли достоверно не отличалась у больных ЭОЯ вне зависимости от характера опухолевого процесса. В то же время стимулированная продукция ИЛ4 достоверно сни-

жаются в процессе малигнизации доброкачественных опухолей, причем это снижение достигает своего максимума в ткани умеренно- и низкодифференцированного рака яичников. Эти данные показывают, что активность Т-хелперов 2 типа остается стабильно высокой в ткани опухолей яичников с низким пролиферативным потенциалом опухолевых клеток, а при увеличении клеточной пролиферации в умеренно- и низкодифференцированном раке — снижается.

Полученные данные, относительно продукции ИЛ2 и ИЛ4 МНК, инфильтрирующими ЭОЯ показывают, что снижение активности Т-хелперов 1 типа в этих опухолях возникает, начиная с самых ранних этапов их малигнизации, причем это снижение нарастает в процессе прогрессирования опухоли. В то же время активность Т-хелперов 2 типа в ткани ЭОЯ остается на достаточно высоком уровне, вплоть до возникновения умеренно- и низкодифференцированного рака яичников с крайне высоким пролиферативным потенциалом опухолевых клеток.

По нашим данным (табл. 4.), спонтанная продукция ИЛ6 мононуклеарами ЭОЯ возрастает только в раке яичников, вне зависимости от степени дифференцировки его клеток. Стимулированная продукция ИЛ6 не зависит от характера опухолевого роста и достоверно возрастает по сравнению с базальной только в доброкачественных опухолях яичников.

Подобная парадоксальная реакция МНК, инфильтрирующих ЭОЯ, в отношении продукции ИЛ6 в ответ на неспецифическую иммуностимуляцию может быть объяснена достижением максимальной активности клеток, продуцирующих эти цитокины, и истощением их компенсаторных возможностей.

Выводы

1. Функциональная активность мононуклеарных фагоцитов, инфильтрирующих ЭОЯ возрастает при малигнизации доброкачественных опухолей и снижении степени дифференцировки рака яичников, что подтверждается повышением продукции этими клетками ИЛ1 β и ФНО α .

2. В процессе малигнизации доброкачественных опухолей яичников наблюдается снижение активности преимущественно Т-хелперов 1 типа, которое нарастает в процессе увеличения пролиферации опухолевых клеток.

3. Нарушение активности Т-хелперов 2 типа возникает только в ткани умеренно- и низкодифференцированного рака яичников, клетки которого обладают наибольшей пролиферативной активностью.

4. Высокий уровень продукции мононуклеарными клетками, инфильтрирующими опухоль ИЛ6 может быть одной из причин, тормозящих синтез цитокинов, обладающих противоопухолевой активностью, и ведущих к снижению противоопухолевого иммунитета у больных ЭОЯ на тканевом уровне.

Литература

1. Автандилов Г. Г. Компьютерная микротелефотометрия в диагностической гистопатологии. — М.: РМАПО, 1996. — 256 с.

2. Бережная Н. М., Ковальчук Б. В., Осипова Е. В. Влияние продуктов культивирования опухолевых клеток различного гистогенеза на функциональную активность лимфоцитов крови человека и зависимости от чувствительности опухолевых биоптатов к ИЛ-2. // Экспериментальная онкология. — 1993. — Том. 10, № 3. — С. 46–50.

3. Возианов А. Ф., Бутенко А. К., Зак К. П. Цитокины. Биологические

и противоопухолевые свойства. — Киев.: Наукова думка, 1998. — 317 с.

4. Павлов Р. В., Аксененко В. А., Криворучко А. Ю., Павленко Н. А. Продукция цитокинов лимфоцитами периферической крови больных эпителиальными опухолями яичников. // Журнал акушерства и женских болезней. — Выпуск 1, — том XLX, — 2001. — С. 37–40.

5. Чердынцева Н. В., Полушина О. А., Кусмарцев С. А., Васильев Н. В. Сравнительная характеристика цитостатической и мембранотоксической опухолеассоциированных лимфоцитов. // Иммунология — 1997. — № 3. — С. 55–57.

6. Boyum A. Isolation of mononuclear cells and granulocytes from human blood. // Scand. J. Clin. Lab. Invest. — 1968. — Vol. 21, № 3 — P. 77–82.

7. Cohen S. B., Wattiez A., Stockheim D., Seidman D. S., Lidor A. L., Mashiach S., Goldenberg M. The accuracy of serum interleukin-6 and tumour necrosis factor as markers for ovarian torsion. // Hum. Reprod. — 2001. — Vol. 16, № 10. — P. 2195–2197.

8. Kryczek I., Grybos M., Karabon L., Klimczak A., Lange A. IL-6 production in ovarian carcinoma is associated with histotype and biological characteristics of the tumour and influences local immunity. // Br. J. Cancer. — 2000. — Vol. 82, № 3. — P. 621–628.

9. Nash M. A., Ferrandina G., Gordinier M., Loercher A., Freedman R. S. The role of cytokines in both the normal and malignant ovary. // Endocr Relat Cancer. — 1999. — Vol. 6, № 1. — P. 93–107.

10. Schöndorf T., Engel H., Kurbacher C. M., Brenne U., Kolhagen H., Gëohring U. J., Scharl A., Mallmann P. Immunologic features of tumor-infiltrating lymphocytes and peripheral blood lymphocytes in ovarian cancer patients. // J. Soc. Gynecol. Investig. — 1998. — Vol. 5, № 2. — P. 102–107.

ЗНАЧИМОСТЬ ТРАНСЦЕРВИКАЛЬНОЙ МИОМЭКТОМИИ В ПЕРИОДЕ ПРЕ- И ПОСТМЕНОПАУЗЫ

Трансцервикальная миомэктомия в периоде пре- и постменопаузы является высокоэффективным и безопасным методом лечения субмукозной миомы матки. Она более предпочтительна как в медико-социальном, так и в экономическом аспекте в сравнении с гистерэктомией.

Трансцервикальная миомэктомия в репродуктивном периоде в настоящее время является методом выбора лечения пациенток с субмукозными узлами (1, 4, 10, 12, 13, 14). Ценность и значимость такой операции в репродуктивном возрасте, особенно у пациенток планирующих беременность, не вызывает сомнения. В периоде пре- и постменопаузы при наличии субмукозной миомы матки чаще всего выполняется гистерэктомия.

Гистерэктомия — сложная, травматичная операция, сопровождающаяся значительным числом осложнений и высокой частотой функциональных расстройств в послеоперационном периоде (8, 9, 11). В более отдаленные сроки после операции, гистерэктомия сопровождается снижением функции яичников, нарушениями в мочеиспускании, сексуальными и психо-эмоциональными расстройствами (3, 7, 9, 15, 16).

Мы поставили цель определить значимость трансцервикальной миомэктомии с помощью гистероскопии у пациенток с субмукозными узлами в периоде пре- и постменопаузы на основе изучения ближайших и отдаленных результатов после данной операции.

Материалы и методы исследования

С 1994 по 1999 годы в клинике акушерства и гинекологии педиатрического факультета РГМУ выполнено всего 308 трансцервикальных миомэктомий с помощью гистероскопии, из них 132 пациентки были в периоде пре- и постменопаузы. Отдаленные результаты удалось проследить у 95 оперированных пациенток из этой группы в возрасте от 46 лет

до 77 лет. Период наблюдения составил от 6 месяцев до 6 лет.

К моменту операции 70 были в периоде пре- и перименопаузы, а 25 — в постменопаузе.

При изучении характера сопутствующей экстрагенитальной патологии был выявлен широкий спектр различных заболеваний в стадии ремиссии или с хроническим течением болезни: артериальная гипертензия (40%), хронический гастрит (29,5%), хронический холецисто-панкреатит (34,7%), варикозное расширение вен нижних конечностей (24,2%), ожирение (41%).

В анамнезе у 46 (48,4%) больных до момента операции были неоднократные выскабливания стенок полости матки, курсы гормонотерапии и другие методы консервативной терапии по поводу маточных кровотечений без эффекта. У каждой третьей пациентки, подвергавшейся ранее разделному диагностическому выскабливанию в различных клиниках, была выявлена гиперплазия эндометрия.

При изучении перенесенных гинекологических заболеваний обращает на себя внимание высокая частота воспалительных заболеваний органов малого таза по данным женской консультации (40%).

Из 95 обследованных, у 39 гистероскопическая миомэктомия проводилась в экстренном порядке, у остальных 56 — в плановом порядке.

Показания к проведению гистероскопической миомэктомии у обследованных больных представлены в таблице 1.

Из данных таблицы 1 видно, что наиболее частым показанием к гистероскопической операции были маточные кровотечения у

Показания к гистероскопической миомэктомии у обследованных пациенток периода пре- и постменопаузы

Показания к гистероскопии	Пременопауза	Постменопауза
Длительные, обильные менструации	66	—
Кровотечения в постменопаузе	—	17
Рождающийся субмукозный узел	25	3
Подозрение на внутриматочную патологию по данным УЗИ	—	8

66 (94,3%) из 70 пациенток в пременопаузе и у 17 (68%) из 25 — в постменопаузе. У 8 из 25 оперированных периода постменопаузы наличие субмукозного узла не сопровождалось маточными кровотечениями, а выявлялось как диагностическая находка при гистероскопии, которая осуществлялась в связи с подозрением на внутриматочную патологию по данным УЗИ.

Общая величина матки у 52 (54,7%) пациенток составила соответственно 4–6 недель беременности, у 29 (30,5%) — от 6 до 8 недель беременности, у 11 (11,6%) — от 8 до 10 недель беременности и у 3 (3,1%) — выше 10 недель. Миоматозные узлы другой локализации (интерстициальные, субсерозные) были выявлены у 44 (46,3%) пациенток.

Предоперационная гормональная подготовка была проведена только у 12 из 56 оперированных больных в плановом порядке (норколут, норэтистерон или бусерелин в течение 6–8 недель). Операция проводилась сразу же после окончания курса предоперационной подготовки. Плановая гистероскопическая миомэктомия у пациенток в пре- и перименопаузе без предоперационной гормональной подготовки проводилась в фазу пролиферации.

При выполнении гистероскопии во всех случаях использовалось оборудование фирмы «Karl Storz» (Германия).

Все операции у обследованных нами пациенток проводились под общим внутривенным наркозом (кеталар, диприван).

Трансцервикальная миомэктомия выполнялась двумя методами: механическим и электрохирургическим. Операции выполнялись по общепринятым методикам (2, 5, 6, 10, 12, 13).

Тип субмукозного узла мы определяли в соответствии с классификацией Европейской ассоциации гистероскопистов (17):

0 — Субмукозные узлы на ножке, без интрамурального компонента

I — Субмукозные узлы на широком основании с интрамуральным компонентом менее 50%

II — Миоматозные узлы с интрамуральным компонентом 50% и более.

Механическая миомэктомия чаще всего выполнялась при субмукозных узлах 0 типа и реже I типа, электрохирургическая операция — при узлах I и II типа.

Для расширения полости матки при механической миомэктомии использовался физиологический раствор, при электрохирургическом — 1,5% раствор глицина, 5% раствор глюкозы или раствор полиглюкина. Операция проводилась под тщательным мониторингом количества использованной жидкости. Дефицит жидкости не превышал 500,0 мл. Жидкостной перегрузки сосудистого русла не отмечено ни в одном наблюдении.

В ходе гистероскопической операции была выявлена сопутствующая внутриматочная патология: полип эндометрия — у 11 пациенток, гиперплазия эндометрия — у 17, аденомиоз I ст. выраженности — у 14, аденомиоз II ст. выраженности — у 7, полип цервикального канала — у 10.

После проведенной миомэктомии за пациентками проводилось динамическое наблюдение: каждые 3–6 месяцев оценивалось субъективное состояние, характер менструальной функции, производился гинекологический осмотр, ультразвуковое сканирование органов малого таза.

Отдаленные результаты гистероскопической миомэктомии были прослежены от 6 месяцев до 6 лет. Основным критерием эффективности операции считалось купирование маточных кровотечений, удовлетворенность пациентки перенесенной операцией.

При выявлении жалоб и нарушениях менструальной функции производилось внеплановое ультразвуковое сканирование, и после предварительного заключения решался вопрос о повторной госпитализации и необходимости дальнейшего лечения.

Результаты исследования

Механическая миомэктомия выполнена у 71 пациентки, из них у 45 удалены субмукозные узлы 0 типа, у 26 — субмукозные узлы I типа. Размеры удаленных узлов варьировали от 1,5 до 9 см. Количество удаленных узлов от 1 до 3. Количество удаленных субмукозных узлов при различных методиках представлено в таблице 2.

Миоматозные узлы чаще локализовались в дне матки — в 35% случаев, и по передней стенке — в 25%.

Механическая миомэктомия проводилась одноступенно, при первой гистероскопии, что не требовало повторной госпитализации.

Длительность операции была от 10 до 20 минут. Кровопотеря колебалась от 10 до 100 мл. Послеоперационный койко-день после механической миомэктомии был

от 2 до 8, составив в среднем $3,2 \pm 1,5$. В послеоперационном периоде пациенткам с исходной анемией и поступавшим с рождающимся субмукозным узлом проводилась антианемическая, противовоспалительная терапия.

Интраоперационных и послеоперационных осложнений механической миомэктомии в обследованной нами группе пациенток выявлено не было.

Электрохирургическая миомэктомия была выполнена у 24 обследованных пациенток, из них у 3 были удалены субмукозные узлы II типа и у 21 – I типа. Количество удаленных узлов у одной пациентки варьировало от 1 до 4 (табл. 2), величина узлов колебалась от 0,5 до 6 см. Наиболее часто узлы локализовались по передней и левой боковой стенке матки – в 65%, у 15% удалены субмукозные узлы, расположенные в углах матки. У 2 пациенток при узлах II типа (с интрамуральным компонентом более 50%) операция была произведена в два этапа.

У 19 пациенток электрохирургическая миомэктомия сочеталась с резекцией (аблацией) эндометрия, у 11 – с полипэктомией.

У 12 пациенток оперированных электрохирургическим методом, операция проводилась при повторной госпитализации после диагностической гистероскопии, с учетом данных гистологического исследования соскобов слизистой матки и после предоперационной гормональной подготовки. Еще у 2 из них потребовалась 3 госпитализация, для второго этапа миомэктомии.

Длительность операции составила от 20 мин до 50 мин (в среднем $25,2 \pm 9,6$ мин). Кровопотеря колебалась от 20 до 300 мл, в среднем составив $94,6 \pm 23,6$ мл. Пациенток выписывали на 1–3 сутки после операции (средний послеоперационный койко-день составил $1,6 \pm 0,4$). В послеоперационном периоде у 2 больных в течение 1 суток отмечалась гипертермия, потребовавшая назна-

Количество удаленных субмукозных узлов при различных методиках гистероскопической операции

Кол-во узлов	Механическая миомэктомия	Электрохирург. миомэктомия	Всего
1	67	19	86
2	2	4	6
3	1	—	1
4	—	1	1
ИТОГО	71	24	95

чения инфузионной терапии в течение 3 суток. Остальным пациенткам какое-либо лечение в послеоперационном периоде не назначалось.

Серьезных осложнений мы не отметили ни в одном случае миомэктомии у обследованных нами пациенток, необходимости в увеличении объема операции также не возникло.

Реабилитационный период перед возвратом к трудовой деятельности после гистероскопической миомэктомии был от 3 до 15 дней, в среднем $6,2 \pm 1,6$ дней.

Менструации нормализовались по продолжительности и количеству менструальных выделений у всех пациенток периода пременопаузы (70) сразу после операции, но у 20 (21,0%) из 95 обследованных в сроки от 6 месяцев до 6 лет вновь возникли различные нарушения (у 18 – маточные кровотечения, у 2 – боли).

Причины рецидивов маточных кровотечений с последующими исходами и сроками наступления их представлены в таблице 3.

Из данных таблицы видно, что рецидивы нарушений менструального цикла, связанные с узлами другой локализации и аденомиозом, наступали, как правило, в первый год после гистероскопической миомэктомии. Из 5 гистерэктомий (5,3%), произведенных в последующем у обследованных нами 95 пациенток, у 4 она выполнялась в связи с наличием множественных миоматозных узлов. Гисте-

рэктомия была выполнена также одной пациентке в связи с рецидивом маточных кровотечений, обусловленного аденомиозом.

Рецидивы маточных кровотечений, связанные с гиперпластическими процессами эндометрия, наступали позднее (более 2 лет). Ни одной из этих пациенток за время наблюдения не потребовалось гистерэктомии. Эффект был получен от оперативной гистероскопии (полипэктомия, резекция эндометрия) и гормонотерапии.

Рецидив субмукозной миомы матки спустя 4 года после операции был выявлен только у 1 пациентки (1,0%) из 95 обследованных, по поводу чего была выполнена повторная гистероскопическая миомэктомия в сочетании с резекцией эндометрия.

У 18 из 70 пациенток периода пременопаузы за время наблюдения наступила стойкая менопауза, у 8 из них сразу после операции.

Важно отметить, что после электрохирургического удаления субмукозной миомы и резекции эндометрия у всех 19 пациенток наступило клиническое выздоровление. Рецидивов маточных кровотечений у них не выявлено. Аменоррея сразу после операции наступила у 8 (42,1%) пациенток из 19, у остальных отмечалась гипоменоррея.

Таким образом, у пациенток периода пре- и постменопаузы с субмукозными узлами проведение трансцервикальной миомэктомии

Причины рецидивов маточных кровотечений у пациенток периода пре- и постменопаузы после трансцервикальной миомэктомии

Причина рецидива	Срок наступления рецидива	Кол-во б-х	Исход
Полип эндометрия	2–5 лет	6	Гистер. полипэктомия + гормонотерапией (5) Резекция эндометрия (1)
Гиперплазия эндометрия	1,5 г	1	Гормонотерапия
Аденомиоз	1–2,5 лет	2	Гормонотерапия
Рост узлов другой локализации	7мес – 1 1 год – 2 2 года – 1	4	Гистерэктомия (4)
ДМК	6 лет	1	Гормонотерапия
Рецидив субмукозного узла	4 года	1	Миомарезекция + резекция эндометрия
Меноррагия	2–3 года	3	От обследования отказались, симптоматическое лечение
ИТОГО		18	

с помощью гистероскопа явилось безопасной и высокоэффективной как в медицинском, так и социально-экономическом аспекте, альтернативой гистерэктомии.

Обсуждение

Проведение трансцервикальной миомэктомии в периоде пре- и постменопаузы является спорным среди многих гинекологов. Традиционно считается, что если женщиной выполнена репродуктивная функция, необходимости в проведении органосохраняющей операции нет, а целесообразна гистерэктомия. При этом не учитываются возможные осложнения и отдаленные последствия большого объема операции, экономические преимущества эндоскопического вмешательства. Наше исследование проведено с целью уточнения значимости трансцервикальной миомэктомии у пациенток с субмукозными узлами периода пре- и постменопаузы.

В литературе имеются многочисленные исследования ценности гистероскопической миомэктомии в репродуктивном возрасте, и практически нет работ анализирующих результаты такой операции в периоде пре- и постменопаузы (1, 4, 10, 12, 13, 14).

В данном исследовании мы сравнили особенности двух методик трансцервикальной миомэктомии (механической и электрохирургической). Механическая миомэктомия чаще всего была произведена по экстренным показаниям, при узлах 0 типа, даже больших размеров (до 9 см), более короткая по времени проведения, но с несколько более длительным послеоперационным койко-днем. В то время как электрохирургическую миомэктомию можно было выполнить в плановом порядке и удалить субмукозные узлы I и II типа с большим интрамуральным компонентом, правда у половины больных она потребовала повторной госпитализации. Кроме того, электрохирургическая операция позволяет удалять миоматозные узлы небольших размеров, а также расположенные в углах матки, что практически невозможно при механической миомэктомии. Послеоперационный койко-день после электрохирургической операции был несколько короче, чем после механической миомэктомии.

В сравнении с гистерэктомией, каким бы доступом она не выполнялась, гистероскопическая миомэктомия была значительно короче по времени проведения,

послеоперационное пребывание пациенток в стационаре было от 6 часов до 8 суток. Реабилитационный период после гистероскопической операции обычно составлял от 3 до 15 дней, в то время как после гистерэктомии – 6–8 недель. Помимо этого все гистероскопические операции выполнялись под общим внутривенным наркозом, что экономически выгодно в сравнении с видами обезболивания, используемыми при гистерэктомии.

Наше исследование показало, что за период наблюдения в течение 6 лет пациенток периода пре- и постменопаузы после трансцервикальной миомэктомии у 59 (71,1%) из 83 наступило клиническое выздоровление в отношении маточных кровотечений, вызванных наличием субмукозного узла. Процент этот достаточно высок, хотя и несколько ниже, чем в репродуктивном периоде (1, 4, 10, 14). 90 пациенткам (94,7%) из 95 обследованных удалось избежать гистерэктомии, что даже выше чем у пациенток репродуктивного возраста. Причиной рецидива маточных кровотечений чаще всего являлись гиперпластические процессы эндометрия (7 пациенток), но ни одна из них не

потребовала в последующем гистерэктомии. Все они подверглись повторной оперативной гистероскопии и гормонотерапии с положительным эффектом. Как правило, маточные кровотечения связанные с гиперпластическими процессами, в эндометрии выявлялись после гистероскопической миомэктомии спустя 2 года и более. В то же время рецидив маточных кровотечений, связанных с множественными миоматозными узлами другой локализации, чаще всего выявлялся в течение первого года после оперативной гистероскопии (4 пациентки). Все они потребовали гистерэктомии, при этом исходные размеры матки на момент трансцервикальной миомэктомии у них были более 8–10 недель беременности. При детальном анализе этих больных, выявлено, что миомэктомия им проводилась в экстренном порядке с клиникой рождающегося субмукозного узла.

Несмотря на наличие сопутствующего аденомиоза на момент гистероскопической миомэктомии у 21 пациентки, только у 1 из них потребовалась в последующем гистерэктомия в связи с рецидивом маточных кровотечений и только у 2 пациенток после операции появился болевой синдром, вызванный прогрессированием аденомиоза. У половины из них помимо аденомиоза была и гиперплазия эндометрия, подтвержденная гистероскопически и гистологически в момент проведения гистероскопической миомэктомии. В связи с этим миомэктомия сочеталась с резекцией эндометрия с положительными отдаленными результатами. Причина таких хороших отдаленных результатов, по-видимому, связана не только с самой операцией, но и с возрастом пациенток.

Всего же у 19 пациенток гистероскопическая миомэктомия сочеталась с аблацией (резекцией) эндометрия и у всех с хорошими отдаленными результатами. Ни у одной из них не возникло рецидива маточных кровоте-

ний. У 8 сразу после операции наступила аменоррея, а у остальных гипомеоррея. На основании этих данных, мы согласны с мнением ряда авторов (10, 12, 14), что гистероскопическую миомэктомию у пациенток в возрасте старше 40 лет (выполнивших репродуктивную функцию), целесообразно сочетать с резекцией (аблацией) эндометрия.

Проведенное нами исследование показало необходимость проведения трансцервикальной миомэктомии у пациенток периода пре- и постменопаузы с маточными кровотечениями. Но при этом выявились и ряд ограничивающих факторов для проведения этой операции:

1) величина матки превышающая 8 недель беременности;

2) наличие множественных узлов другой локализации.

Особого внимания заслуживает вопрос об отношении к субмукозным узлам в постменопаузе. При наличии кровяных выделений или болей, отсутствии патологии со стороны яичников и предраковых, раковых процессов в эндометрии, целесообразна гистероскопическая миомэктомия, как наименее травматичная и безопасная, с учетом большого количества соматических заболеваний в этом возрасте. Вопрос о необходимости удаления субмукозного узла в постменопаузе без клинических проявлений остается дискуссионным. И хотя у 8 пациенток периода постменопаузы в нашем исследовании субмукозная миома матки ничем не проявлялась, и была диагностической находкой при проведении гистероскопии с целью исключить патологию эндометрия, всем им была выполнена гистероскопическая миомэктомия. По-видимому, в такой ситуации необходим индивидуальный подход к конкретной пациентке. Считаем, что в случае обнаружения субмукозной миомы матки у пациенток в возрасте до 60 лет при наличии условий для удаления ее одномоментно при гистероскопии, целесообразно эту операцию осуществлять.

По нашим данным у пациенток с выраженными проявлениями климактерического синдрома трансцервикальная миомэктомия дала возможность применять заместительную гормонотерапию; что было бы невозможно при наличии в полости матки субмукозного узла, даже при отсутствии клинических проявлений с его стороны.

Литература

1. Адамян Л. В., Кисилев С. И., Зурабиани З. Р. // Эндоскопия в диагностике и лечении патологии матки. / Под ред. В. И. Кулакова, Л. В. Адамян. — М., 1997. — С. 200–205.
2. Бреусенко В. Г., Богинская Л. Н., Каппушева Л. М., Татулов Э. Б. // Роль экстрагенитальной патологии в материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. Органосохраняющие и реконструктивные операции в гинекологии. — Краснодар, 1990. — С. 213–217.
3. Васильченко Н. П. // Клинико-физиологическое обоснование тактики хирургического лечения больных миомой матки: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1989.
4. Каппушева Л. М., Бреусенко В. Г., Анисимова С. А. // Трансцервикальная миомэктомия. / Акуш. и гин. — 2000. — № 2. — С. 29–35.
5. Савельева Г. М., Бреусенко В. Г., Каппушева Л. М. // Гистероскопия. — М., 1999. — С. 133–140.
6. Саркисов С. Э. // Этапное гистерорезектоскопическое лечение больных с субмукозной миомой матки. / Анналы хирургии. — 1999. — №1, С.35–38.
7. Alexander D. A., Naji A. A., Pinion S. B., et al. (1996) // Randomised trial comparing hysterectomy with endometrial ablation for dysfunctional uterine bleeding: psychiatric and psychosocial aspects. / *BMJ* 312:280–284.
8. Carlson K. J., Nichols D. H., Schiff I. // Indications for hysterectomy. / *N Engl J Med.*, 83:792–796, 1993.
9. Dicker R. C., Greenspan J. R., Strauss L. T. Et al. // Complications

of abdominal and vaginal hysterectomy among women of reproductive age in the United States./ *Am J Obstet Gynecol.*, 144:841-8, 1985.

10. Donnez J., Polet R., Smet M., et.al.// *Hysteroscopy myomectomy. Current Opinion in Obstet. Gynecol.*, 7:311-316, 1995.

11. Easterday C. L., Grimes D. A., Riggs J. A.// *Hysterectomy in the United States. Obstet Gynecol.*, 62: 203-212, 1983.

12. Hallez J. P. // *Singl-stage total hysteroscopic myomectomies: Indications, techniques, and results. Fertil Steril*, 63:703-8, 1995.

13. Hamou J. // *Electroresection of fibroids. In Endoscopic surgery for gynaecologists. Dited by Sutton C, Diamond MP. London, 1993.*

14. Mencaglia L., Van Herendael B. J, Tantini C., et.al.// *Evaluation of the benefits for the patients of hysteroscopic myomy resection. Gynaecol.Endosc.*, 3: 177-79, 1994.

15. Nathorst-Boos J, Fuchs T, von Schoultz B.// *Consumers attitude to hysterectomy: the experience of 678 women. Acta Obstet Gynaecol Scand.*, 71:230-234, 1992.

16. Richards DH. // *A post-hysterectomy syndrome. Lancet*, 2:983-5, 1972.

17. Wamsteker K, de Block S.// *Diagnostic hysteroscopy: technique and documentation. In Sutton C., Diamond MP. Endoscopic Surgery for Gynaecologists, 1993, 263-276, London.*

**ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ СКРИНИНГ ХАРАКТЕРА
ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ОБРАЗОВАНИЙ
ПРИДАТКОВ МАТКИ**

Проведены цитологические и биохимические исследования экссудатов придатков матки у 120 больных с хронической гнойной, у 80 больных с острой серозной формой воспаления придатков матки. Установлено, что воспалительным процессам придатков матки свойственны патологические типы цитограмм и изменение белкового обмена. Проведенный анализ отражает глубину деструктивных изменений и позволяет выявить особенности, присущие различным формам воспалительного процесса.

Проблема воспалительных заболеваний придатков матки сохраняет свою актуальность, поскольку имеет не только медицинское, но и социальное значение [1, 2, 4].

Целью настоящей работы было изучить белковый обмен и цитологический состав экссудатов воспалительных образований придатков матки, выявить диагностические возможности данных методов.

Материал и методы исследования

Нами проведены комплексные биохимические, цитологические исследования у 120 женщин с гнойными (основная группа) и у 80 (группа сравнения) с серозными воспалительными тубоовариальными образованиями. Материал для анализа получен путем однократной пункции воспалительной опухоли через задний влагалищный свод. Пунктат центрифугировали, осадок подвергали цитологическому, а надосадок – биохимическому анализу. Содержимое наносили на предметное стекло, фиксировали в смеси Никифорова, окрашивали по Романовскому – Гимзе, и проводили общее цитологическое исследование в 10 случайно выбранных полях зрения, используя световой микроскоп «Zeiss» (Германия) с увеличением в 600 раз. Для более точного представления и возможности сравнительного анализа клеточный состав выражали в процентах, подсчитывая от 100 до 300 клеток в различных местах препарата; по формуле Я.Кальф – Калифа находили лейкоцитарный индекс интоксикации. В экссудате определяли общий белок, его фракции, фибриноген на анализаторе «Statfax»

(США). С-протеин исследовали полуколичественным методом с антипротеиновой сывороткой. Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы Microsoft Excel, с использованием критерия Стьюдента.

Результаты исследования и обсуждение

Серозное воспаление характеризуется мутным экссудатом, содержащим слущенный эпителий, лимфоциты (до 69%), лейкоциты (15–20%). Обращает на себя внимание высокий процент содержания эпителиальных клеток в отдельных препаратах до 79%, что свидетельствует о более благоприятном исходе заболевания. Эпителий представлен в виде характерных пластов клеток. Хроническому гнойному воспалению присущ дегенеративно-воспалительный или некротический тип цитограммы [3] (табл. 1). Для первого типа цитограмм характерно большое количество нейтрофилов (до 78% в зависимости от степени тяжести) в состоянии дегенерации и деструкции в виде кариопикноза, кариорексиса и цитолиза. Резко уменьшено (почти в три раза) количество лимфоцитов по сравнению с серозной формой воспаления.

Некротический тип цитограмм характеризовался полной клеточной ареактивностью: препараты состояли из тканевого детрита, остатков разрушенных нейтрофилов, количество лимфоцитов составляло 5–6%, отмечено большое количество микробной флоры. Такое высокое содержание лейкоцитов свидетельствует о выпадении в экссудат поверхностного лейкоцитарно-некротического слоя грануляций, являющихся в полости абсцесса

Характеристика цитогрaмм у больных с воспалением придатков матки, (M±m)

Клеточные элементы	Воспалительный тип n=45	Дегенеративно-воспалительный тип n=35	Некротический тип n=38	Примечание
	1	2	3	
Нейтрофильные лейкоциты, %	15,18±1,12	76,93±6,72	93,80±8,21	P1-2<0,001 P1-3<0,001 P2-3>0,05
Лимфоциты, %	57,80±4,26	20,12±1,94	5,54±0,51	P1-2<0,001 P1-3<0,001 P2-3<0,001
Эпителий, %	27,02±1,81	2,95±0,02	0,61±0,06	P1-2<0,001 P1-3<0,001 P2-3<0,001
Микробные клетки	небольшое количество	умеренное количество	большое количество	
Плазматические клетки, %	0	0	0,050±0,001	P1-2<0,001 P1-3<0,001 P2-3<0,001
Число лейкоцитов в поле зрения	10,7±1,4 (8–17)	84,9±9,3 (56–148)	243,9±26,1 (150–320)	P1-2<0,001 P1-3<0,001 P2-3<0,001
ЛИИ экссудата	0,52±0,04	7,64±0,17	33,86±2,32	P1-2<0,001 P1-3<0,001 P2-3<0,001

защитным валом. Появление плазматических клеток, по нашему мнению, позволяет предположить наличие дисрегенерации в очаге воспаления. Лейкоцитарный индекс интоксикации в десятки раз преобладал при подсчете в экссудате при хронической гнойной форме воспаления по сравнению с серозной формой, что свидетельствует о более выраженной местной воспалительной реакции.

Среднее содержание общего белка при хронических гнойных воспалительных процессах придатков матки в экссудате составило 65,03±2,83 г/л, а при серозной форме – 35,09±3,46 г/л ($t=6,6$; $p<0,001$). Мы видим, что наибольшие потери белка происходят с гнойным экссудатом, и содержание общего белка соответствует уровню протейна в плазме.

Качественные изменения белкового обмена представлены диспротеинемией (табл. 2). Хотя в данной биологической среде пре-

обладают альбумины, при углубленном анализе отмечено, что белковый коэффициент прогрессивно снижается в зависимости от формы деструктивного процесса. При сопоставлении экссудатов серозной и гнойных форм воспаления придатков матки выявлено, что альбуминовая фракция преобладает в 1,67 раза в первом случае.

Снижение альбуминов при гнойной форме воспаления подтверждает точку зрения, что он, как пластический материал, расходуется в большом количестве в зоне воспаления и участвует в образовании грануляционно-воспалительного барьера.

Что касается фракционных разновидностей глобулинов, то при хронической гнойной форме воспаления отмечается увеличение в 1,8 раза альфа-1-глобулинов, в 1,72 раза альфа-2-глобулинов, в 1,3 раза гамма-глобулинов.

Рост содержания альфа-1-глобулиновых фракций наблюдает-

ся при значительном распаде клеток. Повышение уровня альфа-2-глобулинов – при состояниях, ведущих к деполимеризации гликопротеинов соединительной ткани, в частности, при воспалительных процессах.

Интересные данные получены нами при исследовании экссудатов на фибриноген и С-протейн. В основной группе ни в одном наблюдении не было обнаружено фибриногена, в группе сравнения его содержание составляло 0,35±0,03 г/л. Мы считаем, что фибриноген превратился в фибрин, являясь защитной реакцией организма, и, ограничивая очаг воспаления с образованием капсулы, что подтверждено нашими гистохимическими исследованиями. С-протейн был резко положителен при гнойной форме воспаления и отсутствовал при серозных тубоовариальных образованиях, что наряду с лейкоцитарным индексом интоксикации свидетельствует о

Содержание белковых фракций экссудатов при воспалительных заболеваниях придатков матки (M+m)

Показатель	Группа сравнения n=45	Основная группа n=55	t	p
Общий белок, г/л	35,09+3,46	65,03+2,83	6,69	<0,001
Альбумины, %	69,31+2,31	57,41+4,34	2,42	<0,05
Глобулины, %	30,69+2,78	42,59+3,46	2,68	<0,01
Альфа-1-глобулины, %	3,81+0,26	6,86+0,73	3,93	<0,01
Альфа-2-глобулины, %	3,67+0,41	6,32+0,54	3,90	<0,01
Бета-глобулины, %	10,37+1,56	12,61+1,12	1,16	>0,05
Гамма-глобулины, %	12,84+1,13	16,80+1,32	2,27	<0,05
Белковый коэффициент	2,25+0,36	1,34+0,14	2,35	<0,05

t-критерий Стьюдента

выраженной местной воспалительной реакции.

Мазурик М. Ф. (1984) предлагает использовать отношение общего белка плазмы крови к белку раневого отделяемого в качестве прогностического коэффициента течения раневого процесса, который при ухудшении общего состояния снижается [3]. При расчете собственных данных (отношение общего белка плазмы к общему белку экссудата) мы установили что, данный показатель равен в группе сравнения $-2,12 \pm 0,14$, в основной группе $-1,08 \pm 0,07$ ($t=6,93$; $p<0,001$). Выявлено, что при более тяжелых формах воспалительного процесса придатков матки имеет место снижение данного прогностического коэффициента.

Таким образом, проведенный анализ отражает глубину пато-

логических деструктивных изменений в очаге воспаления, предложенные тесты позволяют взглянуть через «открытое окно в мезенхиму» [3]. Несмотря на сложные механизмы развития воспалительной реакции, уже на уровне цитологических и биохимических исследований биологических сред можно выявить особенности, присущие различным формам воспалительного процесса, оценить степень активности воспаления. Такой высокий уровень белка и перераспределение белковых фракций экссудата, дегенеративно-воспалительный тип цитогаммы у больных с tuboовариальными абсцессами свидетельствуют о значительных морфофункциональных сдвигах и являются дополнительными объективными критериями тяжести воспалительного процесса.

Литература

1. Антибактериальная терапия инфекционной патологии репродуктивной системы женщины \ Под ред. О. И. Линевой. - Самара: Издательство «Перспектива», 1999. - 184 с.
2. Краснополский В. И., Буянова С. Н., Щукина Н. А. Гнойные воспалительные заболевания придатков матки. М.: МЕДпресс, 1999. 233 с.
3. Кузин М. И., Костюченко Б. М. Раны и раневая инфекция. М.: Медицина, 1990. 592 с.
4. Стрижаков А. Н., Подзолкова Н. М. Гнойные воспалительные заболевания придатков матки. М.: Медицина, 1996. 256 с.

Н. В. ЗЕЛЕНИНА, Г. В. ДОЛГОВ,
А. Б. ИЛЬИН

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

НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ НАРУШЕНИЯ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА

**В лекции отражены
современные взгляды
на этиологию, патогенез
и принципы терапии
нейроэндокринных нарушений
менструального цикла.**

Усиление агрессивности среды обитания человека, условием выживания в которой становится способность адаптироваться к повышенным физиологическим и психологическим нагрузкам, ухудшение экологической обстановки и, связанная с этим интоксикация и аллергия населения, в последнее время выдвинули на первый план проблему нейроэндокринных нарушений в патогенезе заболеваний репродуктивной функции. Эти нарушения являются не только причиной бесплодия, но и существенно снижают качество жизни женщины, сопровождаясь психическими и физиологическими отклонениями такими, как депрессия, повышенная тревожность, неврозы, частые головные боли, нарушения сна, желудочно-кишечные расстройства и др.

Клиническая и патофизиологическая классификация нарушений менструального цикла

Клинические проявления нарушения менструального цикла могут проявляться как в изменении интервала между менструациями, так и в изменении характера кровянистых выделений. В зависимости от этих особенностей принята следующая классификация характера менструальной функции (ВОЗ, 1986):

Регулярный менструальный цикл — интервал между менструациями 24–35 дней;

Олигоменорея — интервал между менструациями 36 дней — 6 месяцев;

Первичная аменорея — отсутствие хотя бы одной спонтанной менструации до пятнадцатилетнего возраста;

Вторичная аменорея — отсутствие спонтанных менструаций более 6 месяцев;

Полименорея — интервал между менструациями менее 25 дней;

Гипоменорея — скудные менструации;

Гиперменорея — обильные менструации;

Меноррагия — длительные, более 7 дней менструации;

Метроррагия — беспорядочные кровянистые выделения различной интенсивности и продолжительности.

В основе клинических проявлений нарушений менструального цикла лежат патофизиологические изменения процессов фолликулогенеза и овуляции, обусловленные нейроэндокринными нарушениями в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе. Различают два типа изменений по степени выраженности патофизиологических процессов в яичниках: недостаточность лютеиновой фазы (НЛФ) и ановуляция. НЛФ — это нарушение функции яичников, характеризующееся гипофункцией желтого тела. НЛФ может быть диагностирована при регулярном менструальном цикле и при олигоменореи. Для ановуляции характерны нарушения менструального цикла по типу олигоменореи и аменореи (за исключением маточной формы).

Патогенез, принципы диагностики и лечения нарушений менструального цикла

Классификацию патогенетических факторов, вызывающих нарушение менструального цикла, целесообразно основывать на частоте



случаев встречаемости данного заболевания. Клиническая практика показывает, что главной причиной гипоменструального синдрома являются нарушения на гипоталамическом уровне. Второе место занимает гиперпролактинемия, далее негонадные эндокринные и метаболические расстройства и гиперандрогения (табл. 1).

трансмиссивные изменения, приводящие к расстройству секреции гонадотропин — рилизинг гормона гипоталамусом. Это расстройство проявляется в снижении частоты и/или амплитуды пульсов лютеинизирующего гормона (ЛГ), отражающих эпизоды выделения ГнРГ. Почасовой гормональный скрининг выявил гетерогенность этих изменений у разных пациен-

Ряд исследователей отмечают у больных ФГА достоверные смещения в пределах нормальных интервалов средних значений некоторых гормональных показателей. Обнаружено повышение суточной секреции кортизола, что свидетельствует об активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Отмечены также снижение уровня пролактина, повышение резистентности к гормону роста, снижение в крови общего содержания тиреоидных гормонов, повышение мелатонина в ночные часы и др.

Наиболее частая причина гипоталамической дисфункции — **психологический стресс**. Степень восприимчивости женщины к стрессующим воздействиям определяется предрасполагающими факторами и индивидуальной способностью к адаптации. Если женщина не способна преодолеть ситуацию, наступает декомпенсация и субклиническая депрессия с сопутствующими нарушениями в нейроэндокринной системе. Эмоциональный стресс и депрессия приводят к активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и сглаживанию суточного ритма секреции кортизола. Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система оказывает различные, главным образом, ингибирующие эффекты на репродуктивную систему. Известно, что кортикотропин-релизинг-гормон (КРГ) и β -эндорфин, отщепляющийся от молекулы проопимеланокортина, предшественника АКТГ, снижают секрецию ГнРГ гипоталамусом. Глюкокортикоиды ингибируют секрецию ЛГ гипофизом, эстрадиола и прогестерона яичниками, а также снижают чувствительность к половым стероидам тканей — мишеней (в частности, эндометрия).

Вторая по частоте причина дисфункции гипоталамуса — **нарушение пищевого поведения**. Для развитых стран доступность пищи, как правило, не является фактором, определяющим состояние питания индивидуума. Од-

Таблица 1

Процентное соотношение различных причинных факторов развития гипоменструального синдрома

Причина	Частота встречаемости, %
Гипоталамические расстройства	60–65
Гиперпролактинемия	14–18
Эндокринно-метаболические нарушения (гипотиреоз, ожирение, диабет)	7–9
Гиперандрогения	5–7
Опухоли мозга	3–5
Первичная яичниковая недостаточность	1

Функциональные гипоталамические расстройства менструального цикла

Этиология и патогенез

Этиологическими факторами функциональных гипоталамических расстройств являются: снижение качества жизни, обусловленное психологическим стрессом, повышенными физическими нагрузками, несбалансированным питанием, широким некомпетентным использованием гормональных контрацептивных средств. Угнетение репродукции в неблагоприятных условиях — результат адаптивной нейроэндокринной реакции организма, обеспечивающий эндогенную гипоталамическую контрацепцию. Чаще всего гипоталамические расстройства проявляются в виде функциональной гипоталамической аменореи (ФГА).

Основным патогенетическим звеном дисфункции гипоталамуса являются центральные нейро-

ток с ФГА и их нестабильность во времени, что, вероятно, отражает широту патофизиологических сдвигов при данном заболевании. Секреция фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), как правило, не отличается от таковой у здоровых женщин.

Следует проводить дифференциальную диагностику между ФГА и синдромом изолированного гипогонадотропного гипогонадизма (синдромом Кальмана), для которого характерно снижение уровней и ФСГ, и ЛГ. Это заболевание сопровождается аносмией, неспособностью чувствовать запахи. При синдроме изолированного гипогонадизма гипоталамус не вырабатывает Гн-РГ, хотя другие его функции нормальны. Данная патология может быть наследственной или спорадической, и обусловлена нарушением миграции в эмбриональном периоде нейронов, продуцирующих Гн-РГ, из обонятельной зоны к месту их локализации в гипоталамусе.

нако в последнее время участились случаи нарушений репродуктивной функции, связанные с соблюдением различных диет и стремлением похудеть. Вместе с тем количество потребляемой пищи — важный фактор, влияющий на состояние репродуктивной системы. Потеря свыше 15% от идеальной массы тела неизбежно связана с аменореей. Исследования последних лет свидетельствуют, что пищевая гипоталамическая дисфункция может возникнуть не только в случае снижения веса, но и при несбалансированном питании. Так, обследование женщин с идиопатической ФГА и нормальной массой тела выявило существенные сдвиги в рационе их питания в сторону повышения потребления клетчатки и снижения содержания жиров в пище. Подобная диета в сочетании с физическими нагрузками приводит к уменьшению относительного содержания жира в организме и сопровождается рядом нейроэндокринно-метаболических изменений. Снижается частота пульсов ЛГ, уменьшается содержание инсулина и инсулин-подобного фактора роста в крови, повышается частота пульсов гормона роста при сохранении общего количества его суточной продукции, снижается температура тела и содержание в крови свободных тиреоидных гормонов и др. Патологический механизм дисфункции гипоталамуса при нарушении питания неизвестен. Предполагают, что ключевая роль в этом процессе принадлежит продукту гена *ob*-лептину, синтезируемому в адипоцитах. Лептин подавляет активность центров гипоталамуса, отвечающих за пищевое поведение, и является основным периферическим сигналом для мозга об энергетических запасах в организме. Обнаружена прямая корреляция между содержанием лептина в крови с индексом массы тела у человека. Полагают, что именно недостаточное содержание лептина оказывает угнетающее действие на активность ГнРГ ней-

ронов гипоталамуса при данной патологии.

Третья по частоте встречаемости причина дисфункции гипоталамуса — **повышенные физические нагрузки**. В последние годы пропагандируется польза различного рода физических нагрузок для здоровья и продления жизни. Положительные эффекты этих занятий не вызывают сомнений, особенно в отношении задержки возрастного увеличения липидов и инсулина в сыворотке крови, профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и деминерализации костной ткани. Показано, что умеренные нагрузки у женщин постменопаузального возраста, повышают общее содержание кальция в организме и плотность костной ткани. Однако с другой стороны, быстрый рост популярности физкультуры и спорта в последние десятилетия выявил также и неблагоприятное воздействие чрезмерных физических нагрузок на репродуктивную функцию. У женщин, интенсивно занимающихся различными видами спорта, очень часто развивается функциональный гипоменструальный синдром и остеопороз. При этом существенную роль играют характер физической нагрузки и возраст, в котором она началась. Если занятия начинаются до менархе, как это обычно бывает у гимнасток и балерин, менархе запаздывают примерно на 3 года, причем, затем очень часто развивается вторичная аменорея. Патогенетические механизмы аменореи нагрузки не совсем ясны. Видимо, значительную роль в данном процессе, как и при пищевом дефиците, играют недостаточные энергетические запасы организма в виде жировой ткани. Отмечают также изменения в стероидном метаболизме при данной патологии, в особенности повышение внутрицеребрального содержания катехолаэстрогенов, приводящее к изменению катехоламинергического тонуса.

Широкое использование **контрацептивных препаратов** в

последнее время расширило круг пациенток, страдающих функциональными нарушениями гипоталамуса. Статистические исследования показывают, что примерно у 5% женщин после прекращения приема оральные контрацептивов, развивается функциональная гипоталамическая аменорея. Причины развития гипоталамической аменореи после приема противозачаточных средств неизвестны.

Диагностика

Диагноз ФГА может быть поставлен только после завершения всестороннего обследования пациентки. Основной подход при постановке диагноза является метод исключения. На основании анамнестических данных и клинического обследования следует убедиться в:

1. отсутствии приема лекарственных препаратов (психотропных средств, антигипертензивных, гормональных препаратов, снотворных);

2. отсутствии тяжелой соматической или психической патологии;

3. отсутствии аплазии эндометрия или маточных синехий (синдром Ашермана);

4. отсутствии органических новообразований и патологических изменений гипоталамо-гипофизарной области;

5. отсутствии эндокринно-метаболических нарушений, дополнительно подтвержденных результатами гормональных исследований.

Лечение

Первым этапом в лечении данной категории больных является устранение этиологических факторов, вызвавших заболевание. В случае пищевой аменореи таким мероприятием является восстановление массы тела и переход на сбалансированное питание. С этой целью с пациентками необходимо провести разъяснительную беседу о негативном влиянии соблюдения нерациональной диеты и похудения на репродуктивную функцию женщины. Для увеличения массы тела назначают

частое высококалорийное питание и средства, повышающие аппетит. В случае психогенной аменореи необходимо выявить и, по возможности, устранить стрессорный фактор. С этой целью целесообразна консультация психолога для постановки правильного диагноза, а в дальнейшем для проведения курса психотерапии. При выборе подхода к лечению женщин с нарушениями менструального цикла, вызванными интенсивными физическими нагрузками, следует иметь в виду, что регулярные тренировки являются важной и неотъемлемой составляющей образа жизни большинства из них. Таким женщинам необходимо сообщить все имеющиеся сведения о положительном и отрицательном влиянии занятий спортом на репродуктивную функцию. Для восстановления менструального цикла у данных больных достаточно уменьшить интенсивность и частоту физических нагрузок, и изменить характер питания.

Устранение этиологических факторов далеко не во всех случаях приводит к восстановлению менструального цикла у женщин с ФГА. При длительно сохраняющейся аменореи и невозможности отказа от повышенных физических нагрузок у профессиональных спортсменок целесообразно проведение симптоматической терапии. Наиболее опасные последствия длительного отсутствия менструального цикла и связаны с деминерализацией костной ткани и, соответственно, повышением риска травматизации скелета. Поэтому терапия должна быть, в первую очередь, направлена на предотвращение остеопороза. С этой целью показано применение препаратов, содержащих кальций и витамин D₃. В ряде случаев у пациенток с аменореей сохраняется достаточная эстрогенная насыщенность. Заместительная гормональная терапия, повышающая плотность костной ткани у женщин в менопаузе, не эффективна у данной категории больных. На-

значение оральных контрацептивов целесообразно из психологических соображений для имитации менструального цикла. В случае гипэстрогенных состояний пациенткам с ФГА показано назначение заместительной гормонотерапии в качестве симптоматического лечения. При заинтересованности в беременности возможна стимуляция овуляции. С этой целью используют как гонадотропные гормоны, так и Гн-Рг. Дозы и метод введения препаратов подбираются индивидуально.

Гиперпролактинемия

Этиология и патогенез

Пролактин (ПРЛ) синтезируется в специфических клетках гипофиза – пролактотрофах. ПРЛ является белковым гормоном, химически аналогичным гормону роста. Основной физиологический эффект ПРЛ связан с синергическим действием совместно с эстрогенами на рост и индукцию лактации молочных желез. По мнению некоторых исследователей, ПРЛ играет определенную роль в формировании и функции желтого тела. В отличие от других гормонов передней доли гипофиза, синтез и секреция ПРЛ находится под преимущественным тормозным влиянием со стороны гипоталамуса. Основным ингибитором ПРЛ является дофамин (ДА), образующийся в ДА-ергической нейросекреторной системе гипоталамуса и действующий на лактотрофы через портальную систему гипофиза. Его эффект реализуется через D₂-рецепторы на клетках передней доли гипофиза. Любое нарушение выработки, секреции или доставки ДА через воротную систему способствует повышению содержания ПРЛ. Эстрадиол облегчает выработку ПРЛ посредством эстрогенчувствительного элемента на гене ПРЛ. Высокое содержание пролактина во время беременности и низкое у женщин в постменопаузальном периоде, у детей, у мужчин опосредовано эффектом эстрадиола. Тиротропин-рилизинг-гормон (ТРГ) стимулирует выработку

ПРЛ, хотя физиологически значение этого феномена неизвестно.

Повышение концентраций ПРЛ выше физиологических значений может вызывать нарушение менструального цикла, начиная от недостаточности желтого тела при регулярных менструациях, вплоть до олиго- и аменореи и ановуляции. В 30–60% случаев гиперпролактинемия сопровождается лактореей. Патогенетические механизмы нарушения репродуктивной функции при высоких концентрациях ПРЛ реализуются непосредственно через конкурентное связывание ПРЛ с рецепторами гонадотропинов на яичниках. Кроме того, ПРЛ оказывает тормозной эффект на секрецию гонадотропинов гипофизом и ингибирует выделение Гн-Рг гипоталамусом.

Существуют следующие причины развития гиперпролактинемии:

- нейротрансмиттерные расстройства на уровне гипоталамуса: снижение секреции ДА, блокада D₂-рецепторов лактотрофов лекарственными препаратами (нейролептики, трициклические антидепрессанты, опиоиды, резерпин, циметидин, эстрогены);

- функциональное повышение гипоталамических факторов, стимулирующих выработку ПРЛ, например, ТРГ при первичном гипотиреозе.

- гиперплазия лактотрофов передней доли гипофиза, пролактинома;

- механическое сдавливание ножки гипофиза (воспаление, опухоль, травма), препятствующее транспорту ДА.

Диагностика

Подтверждением диагноза гиперпролактинемии является патологическое увеличение концентрации пролактина. В упрощенном варианте гиперпролактинемия подразделяется на функциональную и органическую, вызванную микро- и макропролактиномами. Если макропролактиномы диагностируются с помощью рентгенографии турецкого седла, то микропролактиномы при использовании мето-

дов компьютерной или магнитно-резонансной томографии.

Лечение

В клинической практике, в настоящее время, признаются три пути лечения пациенток с органической гиперпролактинемией: хирургический с интракраниальным или трансфеноидальным доступом к гипофизу, лучевая терапия и консервативные методы с применением дофаминергических препаратов. Опыт применения хирургических и лучевых методов показал, что нередко их использование приводит к гипопитуитаризму без восстановления у части больных менструальной и репродуктивной функции. Внедрение, в последнее время, в широкую клиническую практику препаратов агонистов дофамина, практически, решило проблему терапии и явилось своеобразной альтернативой к хирургическому лечению, особенно у пациенток с бесплодием. Наиболее распространенным препаратом с дофаминергическим действием является бромокриптин (бромкриптин, бромэргон, парлодел и др.) — полусинтетический алкалоид спорыньи. В основе действия препарата лежит способность стимулировать рецепторы дофамина и снижать уровень ПРЛ. Кроме того, показана способность бромокриптина непосредственно влиять на опухолевые клетки гипофиза. Режим приема и дозы парлодела зависят от генеза гиперпролактинемии (функциональная или органическая), а при органической гиперпролактинемии от вида патологии (микро- или макропролактиномы гипофиза). Лечение проводится под контролем за уровнем ПРЛ в крови. В последнее время появился новый фармакологический препарат, относящийся также к группе полусинтетических алкалоидов спорыньи — каберголин (достинекс). Каберголин отличается от бромокриптина пролонгированным действием (таблетки принимают 1-2 раза в неделю) и менее выраженными побочными эффектами.

Эндокринно-метаболические расстройства

Чаще всего расстройства менструального цикла происходят при таких эндокринных и метаболических нарушениях, как гипотиреоз и ожирение.

Гипотиреоз

Причиной гипотиреоза щитовидной железы может быть заболевание гипоталамуса или гипофиза, но наиболее часто она обусловлена недостаточностью самой железы. Аутоиммунный тиреоидит или болезнь Хашимото — наиболее распространенная причина недостаточности железы. Вирусные инфекции, облучение, хирургическое удаление, также могут приводить к дефициту тиреоидных гормонов. Поскольку щитовидная железа имеет очень большие функциональные резервы, то клиническая картина гипотиреоза возникает только при ее массивной деструкции. Вместе с тем, даже незначительная гипотиреозная щитовидной железы способна вызывать нарушение менструального цикла. Патогенетические механизмы нарушения менструальной функции при гипотиреозе не вполне ясны. При не компенсированном гипотиреозе происходит замедление общего метаболизма, снижение выработки тепла и потребления кислорода, метаболические субстраты сжигаются медленнее, что нередко ведет к увеличению массы тела. Ожирение, в свою очередь, является одним из патогенетических факторов нарушения менструального цикла. Кроме того, недостаточность щитовидной железы по механизму отрицательной обратной связи вызывает увеличение секреции тиротропин-релизинг-гормона, который стимулирует выделение пролактина гипофизом. По этой причине гипотиреоз, как правило, осложняется латентной или среднетяжелой гиперпролактинемией.

Основным диагностическим критерием гипотиреоза является уровень тиреотропного гормона в

крови (ТТГ). Концентрация тироксина и трийодтиронина могут быть нормальными — скомпенсированный, или сниженными — некомпенсированный гипотиреоз.

Лечение заключается в подборе доз синтетических тиреоидных препаратов (L-тироксин, трийодтиронин) под контролем уровня ТТГ в крови. Как правило, гиперпролактинемия на фоне правильно подобранного лечения тиреоидными гормонами исчезает, в противном случае назначают бромокриптин.

Ожирение

В последнее время чаще используют термин не ожирение, а метаболический синдром. Метаболический синдром (МС) представляет собой комплекс метаболических, гормональных и клинических нарушений, проявляющихся в ожирении, артериальной гипертензии, инсулинорезистентности, дислипотеидемии, гиперкортизолизме, яичниковой гиперандрогении. Одним из наиболее важных компонентов МС является избыточная масса тела. В настоящее время ожирение трактуется как многофакторное хроническое заболевание, развившееся в результате энергетического дисбаланса.

Патогенетические механизмы нарушения менструального цикла при ожирении многофакторны. Большое значение придается повышению активности коры надпочечников, ведущей к увеличению продукции андрогенов. Часть андрогенов ароматизируется в периферической жировой ткани в эстрогены, преимущественно в эстрон, в результате соотношения эстрадиол/эстрон смещается в сторону эстронов. Повышение уровня эстрогенов провоцирует замедление секреции ФСГ, одновременно стимулируя выделение ЛГ. ЛГ в свою очередь повышает продукцию андрогенов яичниками, что дополнительно усугубляет гиперандрогению и вызывает атрезию фолликулов.

Первым этапом в лечении метаболического синдрома является снижение массы тела с помощью

низкокалорийного питания, повышения физических нагрузок, изменения образа жизни. Возможно назначение центральных анорексических фармакологических средств (сIBUTРАМИН, фЕНФЛУРАМИН). При сохраняющейся яичниковой гиперандрогении после снижения массы тела проводят лечение антиандрогенными препаратами, как в случае поликистозных яичников (см. раздел яичниковая гиперандрогения).

Гиперандрогения

Патофизиологические эффекты гиперандрогении

Одним из распространенных патогенетических факторов нарушения репродукции является гиперандрогения. Клиническая манифестация гиперандрогении проявляется в виде симптомов вирилизации: юношеские угри, гирсутизм (распределение волос по мужскому типу, в частности, на верхней губе, подбородке, шее, груди, руках и ногах), маскулинизация очертаний тела, локальная утрата волос в височной области вплоть до алопеции, снижение тембра голоса, гипертрофия клитора. Внешние проявления вирилизации сочетаются с нарушениями менструального цикла, гипоплазией матки, молочных желез. Нарушения цикла нередко предшествуют симптомам вирилизации и проявляются, начиная от нерегулярных менструаций, вплоть до аменореи и стерильности женщины.

Патофизиологический эффект повышенного уровня андрогенов на репродуктивную систему реализуется следующим образом. Андрогены ароматизируются в жировой ткани в эстрогены, главным образом эстрон. Повышенный уровень эстрогенов стимулирует ациклическое повышение амплитуды и частоты импульсов ЛГ и снижение ФСГ. Изменение соотношения гонадотропинов приводит к гиперпродукции андрогенов тека-клетками фолликула под действием ЛГ и недостаточной ароматизации их в эстрогены под действием ФСГ в гранулезных

клетках. Данный дисбаланс половых стероидов блокирует рост антральных фолликулов и вызывает их атрезию.

Андрогены, обладающие анаболическим действием, стимулируют фиброз капсулы яичников и нередко увеличение их размеров за счет разрастания стромальной ткани. В яичниках присутствует множество кистозно атрезирующихся фолликулов.

Основными источниками андрогенов в организме являются яичники и надпочечники. Соответственно различают яичниковую и надпочечниковую форму гиперандрогении.

Яичниковая гиперандрогения

Патогенез

Общепринятый нозологический термин для яичниковой гиперандрогении – синдром поликистозных яичников (СПКЯ). В редких случаях причиной яичниковой гиперандрогении может быть андроген-продуцирующая опухоль яичников. Патогенез СПКЯ недостаточно изучен. Примерно в половине случаев заболевание сопровождается ожирением. В последнее время предполагают, что патогенетические механизмы возникновения гиперандрогении принципиально различные у больных СПКЯ с нормальной массой тела и с ожирением.

Ключевым звеном в патогенезе формирования СПКЯ при ожирении является повышение резистентности к инсулину, приводящее к гиперинсулинемии. Инсулин стимулирует образование инсулин-подобного фактора роста-1 (ИПФР-1), усиливающего синтез андрогенов в тека-клетках и интерстициальной ткани яичников. Кроме того, инсулин снижает синтез половых стероиды связывающего глобулина и, таким образом, повышает уровень свободного биологически активного тестостерона. Инсулин и ИПФР-1 также усиливают ароматизацию активностью жировой ткани, что нередко проявляется повышением уров-

ня эстрогенов у больных СПКЯ с ожирением. Повышенный эстрогенный фон при нарушенном менструальном цикле вызывает гиперплазию эндометрия и повышает риск развития злокачественного процесса.

Предполагают, что в основе патогенеза СПКЯ при нормальной массе тела лежит повышение секреции гормона роста (ГР). Данные последних лет свидетельствуют об увеличении уровня ГР в крови у этих больных. В экспериментах *in vitro* показано, что ГР усиливает образование ИПФР-1 в клетках гранулезы, что как и при ожирении приводит к повышению синтеза андрогенов.

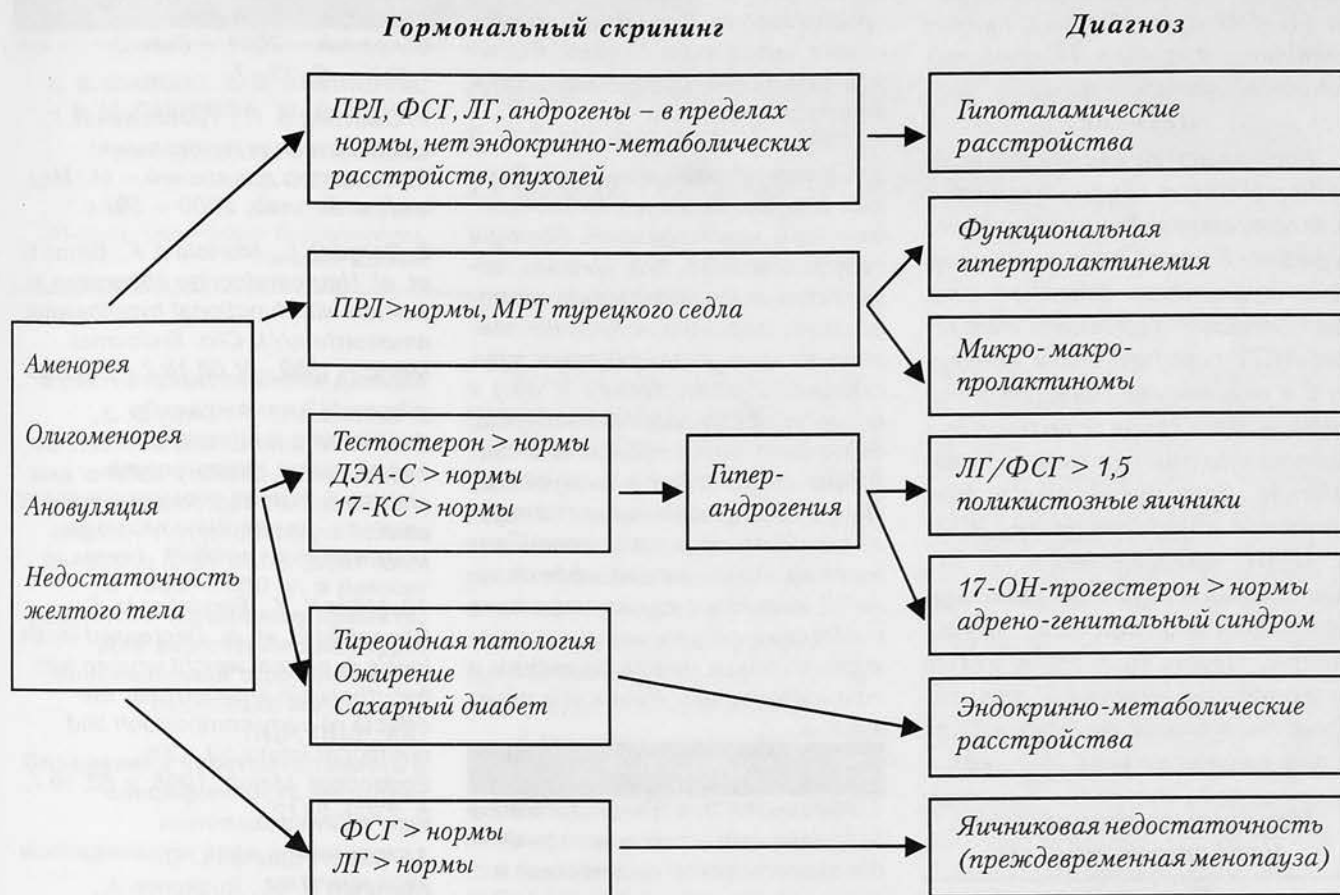
Гормональная диагностика

Для больных СПКЯ характерно повышение соотношения ЛГ/ФСГ $> 2,0$, концентрации тестостерона в крови и метаболитов андрогенов (17-кетостероидов) в суточной моче.

Лечение

Лечение СПКЯ направлено на устранение симптомов вирилизации и гиперплазии эндометрия или достижение беременности в зависимости от желания пациентки. В первом случае больным назначают гормонотерапию комбинированным препаратом, состоящим из активного антиандрогена ципротерон ацетата и этинил-эстрадиола – Диана-35. Для более эффективного антигирсутного эффекта на фоне приема Дианы-35 дополнительно назначают ципротерон ацетат. В результате данной терапии через 6-8 месяцев снижаются проявления гирсутизма, нормализуется цикл, подавляется пролиферация эндометрия. Отмечают также улучшение гормонального статуса: снижается уровень ЛГ, тестостерона, повышается содержание в крови половые стероиды связывающего глобулина. Пациенткам, страдающим ожирением, целесообразно назначение низкокалорийной диеты с целью снижения массы тела. В случаях СПКЯ сопровождающихся резистентностью к инсулину показано назначение метформина.

Рис. 1. Алгоритм дифференциальной диагностики нейроэндокринных нарушений менструального цикла



Препарат относится к группе бигуанидов, повышает чувствительность тканей к инсулину, применяются в терапии сахарного диабета второго типа.

С целью индукции овуляции и наступления беременности используют кломифенцитрат (кломид) — является антиэстрогеном, по химической структуре сходен с синтетическим эстрогеном-диэтилстильбэстролом, но не обладает эстрогенным действием на органы-«мишени» (матка, влагалище, молочные железы). Связывается с рецепторами эстрадиола в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе и блокирует отрицательную обратную связь между эндогенными эстрогенами и аденогипофизом, что приводит к повышению эндогенных ФСГ и ЛГ, и соответственно к стимуляции фолликулогенеза. Для стимуляции овуляции у больных с СПКЯ возможно также использование

препаратов гонадотропных гормонов, главным образом, ФСГ и гонадотропин-рилизинг гормона. Наиболее опасным побочным эффектом гормональной индукции овуляции является гиперстимуляция яичников. Поэтому лечение следует проводить под гормональным и ультразвуковым контролем за созреванием доминантного фолликула.

Надпочечниковая гиперандрогения

Патогенез

Наиболее частой причиной надпочечниковой гиперандрогении является адреногенитальный синдром. Андрогенпродуцирующие опухоли надпочечников редки. Адреногенитальный синдром обусловлен полным или частичным блоком ферментов стероидогенеза. Генетические дефекты ферментов 21-гидроксилазы, 11 β -гидроксилазы и 3 β -ол-дегидрогеназы приводят к частичной или пол-

ной блокаде синтеза. Возникающий дефицит конечных продуктов системы запускает механизм обратной связи, приводя к гиперплазии коры надпочечников. В результате происходит накопление предшественников синтеза, таких как прегненолон, прогестерон и 17-гидроксипрогестерон, которые используются для синтеза андрогенов. Чаще всего встречается недостаточность 21-гидроксилазы, сопровождающаяся увеличением уровня 17-гидроксипрогестерона в крови. В зависимости от степени ферментативной недостаточности адреногенитальный синдром может по своим клиническим проявлениям варьировать от ложного женского гермафродитизма с преждевременным половым гетеросексуальным созреванием до самопроизвольного прерывания беременности на ранних сроках.

Гормональная диагностика

Для адреногенитального синдрома характерно повышение

дегидроэпиандростерона-сульфата (ДЭА-С), 17-гидроксипрогестерона (17-ОН-прогестерон), андростендиона в крови и 17-кетостероидов в суточной моче.

Лечение

Коррекцию нарушений функции надпочечников осуществляют с помощью глюкокортикоидных препаратов. В настоящее время чаще всего применяют дексаметазон. Дексаметазон подавляет выделение АКГ передней долей гипофиза и в результате снижается пул предшественников используемых надпочечниками для синтеза андрогенов. Дозу препарата подбирают под контролем уровня ДЭА-С, 17-НО-прогестерона и 17-КС. Для лечения гирсутизма глюкокортикоидная терапия мало эффективна. Поэтому с этой целью целесообразно назначение антиандрогенов, в таком же режиме, как и при поликистозных яичниках.

Первичная яичниковая недостаточность

Патогенез

При физиологическом прекращении менструальной функции в менопаузе в результате истощения фолликулярного пула яичники прекращают синтезировать эстрогены, что по принципу отрицательной обратной связи ведет к увеличению продукции гипофизом гонадотропных гормонов. Прекращение яичниковой активности до 35-летнего возраста считается преждевременной менопаузой. Этиология преждевременной недостаточности яичников недостаточно ясна. Предполагают, что основную роль в этом заболевании играют аутоиммунные процессы и наследственные факторы.

Гормональная диагностика

Основным диагностическим критерием является повышение уровня гонадотропинов в крови до величин, характерных для менопаузы, и снижение содержания

эстрадиола. Наступление преждевременной менопаузы часто сопровождается приливами жара к голове, головными болями, быстрой утомляемостью, снижением трудоспособности.

Лечение

Лечение данной категории больных с целью восстановления собственной менструальной функции бесперспективно. Как правило, назначают заместительную гормональную терапию эстрогенгестагенными препаратами (климен, трисеквенс, логест, левиал и др.) с целью профилактики остеопороза, вызванного гипоестрогией и снижения сосудистых расстройств. Индукция овуляции с целью наступления беременности у данной категории пациенток не эффективна. В последнее время появились сообщения об успешном экстракорпоральном оплодотворении и трансплантации донорской яйцеклетки.

Литература

1. Айламазян Э. К. Репродуктивное здоровье женщины как критерий биоэкологической диагностики и контроля окружающей среды // Ж. акушерства и женск. болезней. — 1997. — Вып. 1. — С. 6–10.
2. Кеттайл В. М., Арки Р. А. Патофизиология эндокринной системы. Пер. с англ. — СПб. — Мю: «Невский Диалект» — «Издательство БИНОМ», 2001. — 336 с.
3. Поллов К. Введение в репродуктивную эндокринологию. Компания Ф. Хоффман-Ла Рош Лтд., 2000.
4. Репродуктивная эндокринология. В 2 томах. Пер. с англ./Под ред. С. С. К. Йена, Р. Б. Джаффе. — М. Медицина. — 1998. — 704 с. и 432 с.
5. Руководство по эндокринной гинекологии. — Под ред. Е. М. Вихляевой. — М.: ООО «Мед. инф. агентство» 1998. — 768 с.
6. Сазыкина Е. И., Айламазян Э. К., Ниаури Д. А., Евдокимова Т. А.

Состояние репродуктивного здоровья женщин-спортсменок // Ж. акушерства и женск. болезней. — 2001. — Вып. 2, т. XLX. — С. 33–7.

7. Сметник В. П., Тумилович Л. Г. Неоперативная гинекология: Руководство для врачей. — М.: Мед. инф. агентство, 2000 — 592 с.
8. Berga S. L., Mortola J. F., Girton L. et. al. Neuroendocrine aberration in women with functional hypothalamic amenorrhea // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1989. — V. 68, № 2. — P. 301–8.
9. Chrousos G. P., Torpy D. J., Gold P. W. Interactions between the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the female reproductive system: clinical implications // Ann. Intern. Med. 1998; v. 129, № 3, p. 229–40.
10. Miller K. K., Parulekar M. S., Shoenfeld E. et. al. Decreased leptin levels in normal weight women with hypothalamic amenorrhea: the effects of body composition and nutritional intake // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1998; v. 83, № 7, p. 2309–2312.
11. Morin Papunen L. C., Koivunen R. M., Ruokonen A., Martikainen H. K. Metformin therapy improves the menstrual pattern with minimal endocrine and metabolic effects in women with polycystic ovary syndrome // Fertil. Steril. — 1998. — V. 69, № 4. — P. 691–6.
12. Perkins R. B., Hall J. E., Martin K. A. Neuroendocrine abnormalities in hypothalamic amenorrhea: spectrum, stability and response to neurotransmitter modulation // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1999; v. 84, № 6, p. 1905–11.
13. Warren M. P., Voussoughian F., Geer E. B., et. al. Functional hypothalamic amenorrhea, hypoleptinemia and disordered eating // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1999. — V. 84, № 3. — P. 873–877.
14. Wasser S. K. Stress and reproductive failure an evolutionary approach with application to premature labor // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1999. — V. 180, № 1. P. S272–34.

К. В. ШАЛЕПО, Е. В. ШИПИЦИНА,
А. М. САВИЧЕВА, М. ДОМЕЙКА

НИИ акушерства и гинекологии
им. Д. О. Отта РАМН,
Санкт-Петербург,
Институт клинической бактериологии,
Уппсала, Швеция

ОБНАРУЖЕНИЕ CHLAMYDIA TRACHOMATIS В РАЗЛИЧНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛАХ УРОГЕНИТАЛЬНОГО ТРАКТА

В статье представлены данные обнаружения *Chlamydia trachomatis* в различных клинических материалах урогенитального тракта (вагина, цервикальный канал, уретра, моча). Работа проводилась в 1999–2000 гг. в рамках российско-шведского проекта. Для выявления хламидий использовали одновременно несколько методов — ПЦР, ПИФ, КК. Определена чувствительность и специфичность методов, использованных при исследовании всех клинических материалов.

До недавнего времени для обнаружения хламидий у женщин использовали соскоб эпителиальных клеток цервикального канала, реже — соскоб из уретры, у мужчин — только соскоб эпителиальных клеток уретры. В последние годы наблюдается тенденция к поиску и дальнейшему использованию неинвазивных (нетравматичных) способов взятия материала для исследования.

Как показывают последние публикации [8, 11, 16, 17], первая порция мочи и материалы из влагалища могут быть использованы для диагностики генитальной хламидийной инфекции мужчин и женщин, особенно при исследовании их молекулярно-биологическими методами. В предыдущей статье мы описали чувствительность и специфичность разных методов, используемых для выявления хламидий [4].

Целью настоящей работы было изучение эффективности использования различных клинических материалов для обнаружения *Chlamydia trachomatis*.

Работа выполнялась в лаборатории микробиологии НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН (Санкт-Петербург, Россия) в рамках договора о сотрудничестве между НИИ АГ и Институтом медицинских наук Уппсальского университета (Уппсала, Швеция) в 1999–2001 годах.

Материалы и методы

Обследованные пациенты

Были исследованы клинические материалы от 397 женщин и 253 мужчин репродуктивного возраста, проходивших обследование в

НИИ АГ им. Д. О. Отта РАМН, которые были разделены на три группы. Первую составили 197 женщин и 50 мужчин с ранее установленным в различных клиниках города диагнозом «хламидиоз». Вторую группу 200 женщин и 203 мужчины составили случайно выбранные пациенты, для которых проводилось скрининговое исследование. В третью группу вошли все пациенты, участвовавшие в программе обследования. Материалами для исследования служили отделяемое влагалища, соскобы эпителия цервикального канала и соскобы эпителия уретры у женщин и первая порция мочи и соскобы из уретры у мужчин.

Процедура взятия клинического материала у мужчин

При взятии клинического материала из уретры для метода прямой иммунофлюоресценции (ПИФ) специальный ватный тампон вводили в мочеиспускательный канал на 2–4 см, вращали его в течение 15 секунд, вынимали и затем вращательным движением наносили материал на два предметных стекла с лунками.

Для методов полимеразной цепной реакции (ПЦР) и культуры клеток (КК) другим тампоном брали следующую порцию материала и опускали его в пробирку с транспортной средой (2-SP).

Первая порция свободно выпущенной мочи в количестве 10 мл помещалась в специальную пробирку.

Процедура взятия клинического материала у женщин

Отделяемое влагалища брали ватным тампоном с боковой и/



или передней стенки, помещали его в пробирку с транспортной средой (2-SP) и исследовали методом ПЦР.

Материал из уретры исследовали методами ПИФ, ПЦР и КК, для чего специальный тампон вводили на 1,5–2 см в мочеиспускательный канал и вращали его в течение 15 секунд. При использовании метода ПИФ материал наносили вращательным движением тампона на два предметных стекла, для ПЦР и КК брали следующую порцию материала и опускали его в пробирку с транспортной средой (2-SP).

Соскоб из цервикального канала исследовали методами ПИФ, ПЦР и КК. Для удаления слизи из экзоцервикса шейку матки интенсивно протирали ватным тампоном. Специальный тампон вводили в цервикальный канал на 1–2 см и вращали несколько раз, нажимая на эндоцервикальную стенку. Для метода ПИФ вращательным движением наносили материал на два предметных стекла, а для методов ПЦР и КК брали следующую порцию материала и помещали его в пробирку с транспортной средой (2-SP).

Хранение проб

Стекла с исследуемым материалом высушивали на воздухе, фиксировали ацетоном при температуре 6 ± 2 °C и хранили в холодильнике (± 2 °C) не более 7 дней до исследования.

Пробирки с материалом для культурального и ПЦР исследования хранили при 2–8 °C не более 24 часов. Для выделения ДНК и проведения ПЦР из пробирок отбирались аликвоты по 100 мкл. В случае необходимости более длительного хранения пробы замораживали при -70 °C до проведения исследования.

Клинические материалы и методы, с помощью которых проводили выявление *Chlamydia trachomatis*, представлены в таблице 1.

Исследования методами ПЦР, ПИФ и КК, а также оценку диагностических тестов проводили способами, описанными ранее [4].

Лабораторные методы и клинические материалы, используемые для диагностики урогенитальной хламидийной инфекции

	женщины			мужчины	
	вагина	цервикс	уретра	уретра	моча
ПЦР	✓	✓	✓	✓	✓
ПИФ		✓	✓	✓	
КК		✓	✓	✓	

Результаты

При обследовании пациентов первой группы с ранее установленным диагнозом «хламидиоз» *S. trachomatis* были обнаружены у женщин в 34,5% (68/197) случаев, у мужчин – в 32% (16/50). У 22,8% (45/197) женщин хламидии выявлены в цервикальном канале, у 14,2% (28/197) в уретре, у 29,4% (50/197) в вагине. У мужчин положительные результаты получены при исследовании уретры – в 32% (16/50) случаев, а при исследовании первой порции мочи – в 22% (11/50). Результаты исследований представлены в таблице 2.

При обследовании пациентов второй группы хламидии обнаружены у женщин в 10,5% (21/200) случаев, у мужчин – в 6,4% (13/203). При исследовании соскобных материалов из цервикального канала частота выявления хламидий составила 5,5% (11/200), из уретры – 3,5% (7/200), из влагалища – 7,5% (15/200). У 5,9% (12/203) мужчин хламидии обнаружены в уретре, у 2% (4/203) – в первой порции мочи. Результаты исследований представлены в таблице 3.

В третьей группе пациентов *Chlamydia trachomatis* были обнаружены у 22,6% (90/397) женщин и у 11,5% (29/253) мужчин. При исследовании разных клинических материалов получены следующие результаты: в соскобе эпителия цервикального канала хламидии обнаружены в 14,1% (56/397) случаев, в эпителии женской уретры – в 8,8% (35/397), в вагине – в 18,4% (73/397); в соскобе эпителия мужской уретры хламидии выявлены в 11,6%

(28/253) случаев, а в первой порции мочи – в 6% (15/253). Результаты исследований приведены в таблице 4.

В таблицах 5, 6, 7 показана эффективность использования разных методов выявления *Chlamydia trachomatis* при исследовании разных клинических материалов: в таблице 5 приведены данные по чувствительности, специфичности, прогностической значимости положительного и отрицательного результата для пациентов I группы; в таблице 6 – для пациентов II группы; в таблице 7 – для всех обследованных пациентов.

Параллельно проводилось сравнение чувствительности и специфичности различных методов лабораторной диагностики при исследовании разных материалов. Самые высокие показатели чувствительности и специфичности показал метод ПЦР. Он универсален и может быть использован для любых материалов и проб. В качестве клинических материалов для обнаружения хламидий, как и следовало ожидать, лучше всего по чувствительности и специфичности подходят соскобы эпителия цервикального канала и уретры у женщин, и соскоб эпителия уретры у мужчин. Эти материалы при их правильном взятии содержат большое количество эпителиальных клеток, что необходимо для метода ПИФ, мало слизи, которая обычно мешает проведению ПЦР. Поэтому, при использовании этих материалов применимы все методы диагностики (ПИФ, ПЦР, КК), которые были высоко чувствительны и специфичны.

Таблица 2

Комбинации истинно положительных результатов обнаружения хламидий в различных материалах у пациентов I группы (197 женщин, 50 мужчин)

Женщины			Число комбинаций	Мужчины		Число комбинаций
Цервикс	Вагина	Уретра		Уретра	Моча	
–	–	–	129	–	–	34
–	–	+	6	+	–	5
–	+	–	13	+	+	11
–	+	+	4			
+	–	–	4			
+	+	–	23			
+	+	+	18			
<i>Всего истинно положительных результатов</i>						
45	58	28	68	16	11	16

Таблица 3

Комбинации истинно положительных результатов обнаружения хламидий в различных материалах у пациентов II группы (200 женщин, 203 мужчины)

Женщины			Число комбинаций	Мужчины		Число комбинаций
Цервикс	Вагина	Уретра		Уретра	Моча	
–	–	–	178	–	–	190
–	–	+	3	–	+	1
–	+	–	7	+	–	9
–	+	+	1	+	+	3
+	–	–	4			
+	+	–	4			
+	+	+	3			
<i>Всего истинно положительных результатов</i>						
11	15	7	21	12	4	13

Таблица 4

Комбинации истинно положительных результатов обнаружения хламидий в различных клинических материалах пациентов III группы (397 женщин, 253 мужчины)

Женщины			Число комбинаций	Мужчины		Число комбинаций
Цервикс	Вагина	Уретра		Уретра	Моча	
–	–	–	307	–	–	224
–	–	+	9	–	+	1
–	+	–	20	+	–	14
–	+	+	5	+	+	14
+	–	–	8			
+	+	–	27			
+	+	+	21			
<i>Всего истинно положительных результатов</i>						
56	73	35	90	28	15	29

Отделяемое влагалища содержит большое количество слизи и разнообразных микроорганизмов, что мешает проведению диагностики с помощью методов КК и ПИФ. Чувствительность и специфичность ПЦР при исследовании вагинальных проб была 75% и 100% соответственно. Однако процедура взятия пробы из влагалища менее травматична. При проведении больших эпидемиологических исследований возможно использование для исследования на хламидии и отделяемого влагалища.

Первая порция мочи также вызывает некоторые сложности при исследовании ее на наличие *Chlamydia trachomatis*. Она содержит мало эпителиальных клеток, может содержать соли, слизь и некоторые микроорганизмы. При исследовании мочи хламидии выявлялись в небольшом проценте случаев и исключительно методом ПЦР. Чувствительность и специфичность ПЦР при исследовании мочи были довольно высокими 100% и 99,6% соответственно. Поэтому исследование первой порции мочи с использованием метода ПЦР возможно, тем более, что способ ее получения является нетравматичным и может быть выполнен пациентом самостоятельно.

Обсуждение

Известно что, *Chlamydia trachomatis* тропны к цилиндрическому эпителию. Поэтому наиболее часто хламидии у людей локализируются в органах, покрытых столбчатым эпителием: в уретре, цервикальном канале у женщин, в уретре у мужчин, в носоглотке у детей [2].

У женщин хламидии вызывают цервицит, уретрит, при восходящей инфекции развивается эндометрит, сальпингит, сальпингоофорит, которые могут приводить к развитию трубного бесплодия, а у беременных – к невынашиванию беременности [1, 3, 5].

У мужчин хламидии, в первую очередь, вызывают уретриты,

Таблица 5

Эффективность выявления <i>Chlamydia trachomatis</i> в I группе пациентов (197 женщин, 50 мужчин)					
	Методы	Чувствительность (%)	Специфичность (%)	ПЗ+ (%)	ПЗ- (%)
Женщины	Цервикс ПЦР <i>Crypt</i>	72,1	100	100	92,8
	Цервикс ПЦР <i>Pd1/Pd2</i>	69,8	100	100	92,2
	Цервикс ПИФ <i>Syva</i>	55,6	99,3	96,1	88,4
	Цервикс ПИФ <i>Orion</i>	57,8	100	100	89,0
	Цервикс КК	35,6	100	100	84,1
	Вагина ПЦР <i>Crypt</i>	53,6	99,2	96,8	83,5
	Вагина ПЦР <i>Pd1/Pd2</i>	60,3	98,6	94,6	85,8
	Уретра ПЦР <i>Crypt</i>	63,2	98,6	92,3	91,0
	Уретра ПЦР <i>Pd1/Pd2</i>	78,9	98,6	93,7	94,7
	Уретра ПИФ <i>Syva</i>	59,6	100	100	94,0
	Уретра ПИФ <i>Orion</i>	63,0	100	100	94,5
	Уретра КК	50,0	100	100	88,7
Мужчины	Уретра ПЦР <i>Crypt</i>	75,0	100	100	89,5
	Уретра ПЦР <i>Pd1/Pd2</i>	68,7	100	100	87,2
	Уретра ПИФ <i>Syva</i>	93,7	97,1	93,7	97,1
	Уретра ПИФ <i>Orion</i>	93,7	100	100	97,1
	Уретра КК	68,7	100	100	87,2
	Моча ПЦР <i>Crypt</i>	90,9	97,4	90,9	97,4
	Моча ПЦР <i>Pd1/Pd2</i>	100	97,2	90,9	100

Таблица 6

Эффективность выявления <i>Chlamydia trachomatis</i> во II группе пациентов (200 женщин, 203 мужчины)					
	Методы	Чувствительность (%)	Специфичность (%)	ПЗ+ (%)	ПЗ- (%)
Женщины	Цервикс ПЦР <i>Crypt</i>	90,9	100	100	99,5
	Цервикс ПЦР <i>Pd1/Pd2</i>	100	97,9	73,3	100
	Цервикс ПИФ <i>Orion</i>	0	98,4	0	94,4
	Цервикс КК	27,3	100	100	95,9
	Вагина ПЦР <i>Crypt</i>	53,3	99,5	88,9	96,3
	Вагина ПЦР <i>Pd1/Pd2</i>	73,3	98,4	78,6	97,8
	Уретра ПЦР <i>Crypt</i>	57,1	99,5	82,0	98,5
	Уретра ПЦР <i>Pd1/Pd2</i>	85,7	97,4	55,5	99,5
	Уретра ПИФ <i>Orion</i>	0	99,0	0	96,5
	Уретра КК	14,3	100	100	97,0
Мужчины	Уретра ПЦР <i>Crypt</i>	83,3	100	100	99,0
	Уретра ПЦР <i>Pd1/Pd2</i>	75,0	97,4	64,3	98,4
	Уретра ПИФ <i>Orion</i>	41,7	98,4	62,5	96,4
	Уретра КК	25,0	100	100	95,5
	Моча ПЦР <i>Crypt</i>	100	100	100	100
Моча ПЦР <i>Pd1/Pd2</i>	100	100	100	100	

реже – простатиты. При отсутствии адекватного лечения инфекция распространяется на смежные органы – семенные пузырьки, придатки яичка [9].

Использование других клинических материалов, возможность получения их самостоятельно, привлекательны как для пациента, так и для врача, особенно при проведении скрининговых эпидемиологических исследований. Зарубежными авторами проведены различные исследования по определению пределов чувствительности и специфичности при использовании разных клинических материалов.

А. Bianchi и др. (1998) сравнили 28 коммерческих наборов для обнаружения *Chlamydia trachomatis*. Используя лабораторный штамм *C. trachomatis* серовар D, они показали, что ПИФ имеет предел обнаружения от 100 IFU (единиц) на 1 мл, ИФА – 500 IFU/мл. Тест-системы *Vidas Chlamydia* (BioMérieux) и *IDEIA* (Dako) более чувствительные ИФА-наборы с пределом обнаружения 100 IFU/мл. Моментальные тесты, основанные на ИФА-технологии, имеют предел обнаружения более 10 000 IFU/мл (в диапазоне от 1000 до 100 000), тогда как ПЦР-метод имеет предел обнаружения 10 IFU/мл [6].

Метод культуры клеток для обнаружения хламидий в первой порции мочи показал низкую чувствительность. Появление новых современных, в частности, молекулярно-биологических технологий привело к переоценке использования этого материала. Чувствительность, специфичность, прогностическая значимость положительного и отрицательного результата для диагностики *Chlamydia trachomatis* в первой порции мочи у женщин была оценена как 88,6%, 99,7%, 96,9% и 99,0% соответственно [8].

При исследовании цервикальных образцов в качестве референс-метода был выбран метод КК, чувствительность которого была 88%, специфичность 100%. При

Эффективность методов выявления *Chlamydia trachomatis* в клинических материалах обследованных пациентов III группы (397 женщин, 253 мужчины)

	Методы	Чувствительность (%)	Специфичность (%)	ПЗ+ (%)	ПЗ- (%)
Женщины	Цервикс ПЦР <i>Crypt</i>	75,9	100	100	96,3
	Цервикс ПЦР Pd1/Pd2	75,9	98,8	91,1	96,3
	Цервикс ПИФ <i>Syva</i>	49,0	99,4	96,1	87,1
	Цервикс ПИФ <i>Orion</i>	46,4	99,1	89,7	91,9
	Цервикс КК	33,9	100	100	90,3
	Вагина ПЦР <i>Crypt</i>	53,5	99,4	95,0	90,5
	Вагина ПЦР Pd1/Pd2	63,0	98,5	90,2	92,2
	Уретра ПЦР <i>Crypt</i>	69,2	99,4	92,3	96,8
	Уретра ПЦР Pd1/Pd2	75,0	97,5	76,5	97,3
	Уретра ПИФ <i>Syva</i>	67,3	99,7	97,2	94,8
	Уретра ПИФ <i>Orion</i>	61,7	99,1	88,1	96,2
	Уретра КК	47,1	100	100	94,7
Мужчины	Уретра ПЦР <i>Crypt</i>	78,6	100	100	97,4
	Уретра ПЦР Pd1/Pd2	71,4	97,8	80,0	96,5
	Уретра ПИФ <i>Syva</i>	90,5	99,2	95,0	98,5
	Уретра ПИФ <i>Orion</i>	71,4	98,7	87,0	96,5
	Уретра КК	50,0	100	100	94,1
	Моча ПЦР <i>Crypt</i>	93,3	99,6	93,3	99,6
	Моча ПЦР Pd1/Pd2	100	99,6	100	93,7

исследовании первой порции мочи в этой же исследуемой группе метод ЛЦР (Abbott Laboratories Chicago, III) имел чувствительность 94%, специфичность 100%, а метод ПЦР (Roche Amplicor PCR) 100% и 99,7% соответственно, а ПЦР (Cobas Amplicor CT/NG) 94% и 99,2% [11].

Метод ЛЦР (Abbott Park, III) был высоко чувствителен при исследовании всех типов образцов (85,2% для образцов из влагалища, цервикального канала и мочи, 92,6% – для образцов из уретры). Чувствительность методов КК (MicroTrak *Syva*, Palo Alto, Calif.) и ИФА (MicroTrak EIA, *Syva*), с последующим подтверждением методом ПИФ (MicroTrak, DFA), для образцов из цервикального канала составляла 74,1% и 74% соответственно. Однако для образцов из влагалища чувствительность методов КК и ИФА/ПИФ составляла 22,2% и 40,7% соответственно [17].

Особый интерес представляет использование первой порции мочи при бессимптомном хламидиозе у мужчин [13]. При исследовании материалов из цервикального канала и уретры методом КК для выявления *Chlamydia trachomatis* совокупность положительных результатов составила 87,3%, а при исследовании материалов из цервикального канала и мочи методом ЛЦР – 94,1% [12]. Некоторые авторы указывают на то, что исследование более одного материала от каждого пациента увеличивает точность постановки диагноза [16].

Наши данные свидетельствуют о том, что традиционно используемые материалы для выявления *Chlamydia trachomatis* (соскоб из цервикального канала, уретры у женщин и уретры у мужчин) возможно исследовать разными методами (ПИФ, КК, ПЦР). При этом достаточно высокими были показатели чувствительности и специфичности методов ПЦР и ПИФ. Культуральный метод диагностики при 100% специфичности имел низкую чувствитель-

ность. При исследовании первой порции мочи у мужчин во всех группах чувствительность и специфичность методов ПЦР были высокими (приблизительно 100%), что позволяет рекомендовать использование этого клинического материала для выявления хламидий. Использование отделяемого влагалища в качестве материала для диагностики хламидийной инфекции ограничено, так как при высокой специфичности метода ПЦР при исследовании этих проб чувствительность его была низкой (в пределах 53%-73%). Но при проведении скрининговых эпидемиологических исследований эти материалы также могут быть использованы.

Литература

1. Анри-Сюше Ж. Хламидиозы в гинекологии // Актуальные микробиологические и

клинические проблемы хламидийных инфекций. – Москва, 1990, с. 46–51.

2. Савичева А. М., Башмакова М. А., Иванова Р. Д., Шаткин А. А., Панкратова В. М. Хламидиоз гениталий и трубное бесплодие // Актуальные микробиологические и клинические проблемы хламидийных инфекций. – Москва, 1990, с. 55–57.

3. Савичева А. М. Акушерские и микробиологические аспекты патогенеза и диагностики генитального хламидиоза // Автореф. дисс. докт. мед. наук. – Санкт-Петербург, 1991.

4. Шалепо К. В., Шипицина Е. В., Савичева А. М., Домейка М. Сравнение методов лабораторной диагностики урогенитальных инфекций, вызываемых *Chlamydia trachomatis*. // Журнал акушерства и женских болезней, том L, 2001, выпуск 4, с. 77–82.

5. Шаткин А. А., Гальпровии (хламидии) и вызываемая ими

патология // Гальпровидозы (хламидиозы) человека и животных, Москва, 1979, с. 5–11.

6. Bianchi A., de Barbeyrac B., Bebear C., Buffet-Janvresse C., Eb F., Janot C., Maisonneuve P., Miguères M. L., Orfila M. L., Scieux C., Alonso J. M. Multi-laboratory comparison of 28 commercially available *Chlamydia trachomatis* test. // In: *Chlamydial infections. Proceedings of the 9th International Symposium on Human Chlamydial Infections*, 1998: 587–94.

7. Boom R, Sol CJ, Salimans MM, Jansen CL, Wertheim-van Dillen PM, van der Noordaa J. Rapid and simple method for purification of nucleic acids. // *J Clin Microbiol*, 1990, Mar; 28(3): 495–503.

8. Gaydos C. A., Howell M. R., Quinn T. C., Gaydos J. C., McKee K. T. Use of LCR with Urine versus Cervical Culture for Detection of *Chlamydia trachomatis* in an Asymptomatic Military Population of Pregnant and Nonpregnant Females Attending Papanicolaou

Smear Clinics. // *J Clin Microbiol*, 1998, vol. 36:5, p. 1300–4.

9. Greedall G. A., Haas S. T., Holbrook K., Walsh B., Schachter J., Phillips R. S. The relationship of *Chlamydia trachomatis* infection and male infertility // *Am. J. Public. Health.*— 1993, v. 83 (7), p. 996–1001.

10. Domeika M. Diagnosis of genital *Chlamydial* infections in humans as well as in cattle, Uppsala, 1994, 25, 47.

11. Pasternack R., Vuorinen P., Pitcäjärvi T., Koskela M., Miettinen A. Comparison of Manual Amplicor PCR, Cobas Amplicor PCR, and LCx Assays for detection of *Chlamydia trachomatis* infection in women by using urine specimens. // *J Clin Microbiol*, 1997, vol. 35: 2, p. 402–5.

12. Ridgway G. L., Mumtaz G., Robinson A. J., Franchini M., Carder C., Burczak J., Lee H. (1996) Comparison of the ligase chain reaction with cell culture for the diagnosis of *Chlamydia trachomatis* infection in women. *J Clin Pathol* 49, 116–119.

13. Ridgway G. L., Taylor-Robinson D. (1991) Current problems in microbiology: 1 *Chlamydial* infection: Which laboratory test? *J Clin Pathol* 44, 1–5.

14. Ripa KT, Mardh P.-A. Cultivation of *Chlamydia trachomatis* in cycloheximide treated McCoy cells. *J Clin Microbiol* 1977, 44: 1–5.

15. Ripa K. T. Biological principles of culture of *Chlamydia trachomatis* in cell monolayers. // *Scand. J. Infect. Dis.*— 1982. Vol. 14, Suppl. № 32.— P. 25–29.

16. Schachter J., Moncada J., Whidden R. et al. (1995) Noninvasive tests for diagnosis of *Chlamydia trachomatis* infection: application of ligase chain reaction to first-catch urine specimens of women. *The journal of infectious diseases* 172, 1411–4.

17. Sary A., Najim B., Lee H. H. Vulval swabs as alternative specimens for LCR detection of genital *chlamydial* infection in women. // *J Clin Microbiol*, 1997, vol. 35: 4, p. 836–8.

ПУЛИРОВАНИЕ СОСКОБОВ ЭПИТЕЛИЯ ЦЕРВИКАЛЬНОГО КАНАЛА ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ *CHLAMYDIA TRACHOMATIS* МЕТОДОМ ПЦР: ЭФФЕКТИВНЫЙ ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ПОДХОД К РЕАЛИЗАЦИИ СКРИНИНГОВЫХ И ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ПРОГРАММ

Разработана методика пулирования соскобов эпителия цервикального канала для выявления *C. trachomatis* методом ПЦР. Эффективность пулирования проб по 5 и 10 проанализировали с точки зрения диагностической точности и экономии средств. Оценили возможность применения техники пулирования для определения распространенности хламидий в данной популяции. Было проанализировано 1500 цервикальных проб индивидуально и в пулах по 5 (300 пулов) и 10 (150 пулов). При сравнении результатов пулирования с результатами индивидуального тестирования показано, что пулирование не повлияло на чувствительность и специфичность анализа. Показатель распространенности хламидийной инфекции 6,6%, определенный индивидуальным тестированием, оказался в пределах 95% доверительных интервалов (95%CI), рассчитанных с использованием данных пулирования по 5 проб (95%CI:4,5%-7,7%) и по 10 (95%CI:4,3%-7,7%). Было показано, что при пулировании проб по 5 расход средств сокращается на 53,3%, по 10 – на 44%. Таким образом, пулирование цервикальных проб представляется надежным и экономичным диагностическим подходом к реализации скрининговых и эпидемиологических программ.

Генитальные инфекции, вызываемые *Chlamydia trachomatis*, относятся к числу самых распространенных инфекций, передающихся половым путем (ИППП). Отличительной особенностью хламидийной инфекции является то, что у 50–70% женщин и 30–50% мужчин заболевание протекает бессимптомно. Наиболее тяжелые последствия хламидийной инфекции – воспалительные заболевания органов малого таза, внематочная беременность и трубное бесплодие – связывают именно с этой ее характерной особенностью, так как вовремя не установленная, и поэтому не пролеченная инфекция может вызвать поражения органов малого таза. Кроме того, инфицированные *Chlamydia trachomatis* мужчины и женщины служат своего рода резервуаром хламидийной инфекции, обеспечивающим ее распространение в популяции. Проведение скрининга в пределах определенной популяции с целью выявления хламидийной инфекции представляется эффективным средством контроля над этим заболеванием и предотвращения его тяжелых последствий [15, 16]. Так, реализуемые в последние годы в США и некоторых странах Европы государственные скрининговые программы приводят к снижению распространенности хламидийной инфекции [1, 2, 5, 7, 18]. Методы, используемые в таких программах, должны быть как чувствительными, так и недорогими. Требованиям чувствительности в полной мере отвечают методы, основанные на

амплификации нуклеиновых кислот – полимеразная цепная реакция (ПЦР), лигазная цепная реакция (ЛЦР) и другие. Однако высокая стоимость амплификационных методов делает весьма проблематичным использование их в эпидемиологических и скрининговых исследованиях.

Недавно был предложен новый подход к проведению таких исследований, способный решить проблему их высокой стоимости – пулирование. Пулирование представляет собой объединение проб от нескольких пациентов и выявление инфекционного агента в объединенной пробе (пуле) с последующим анализом каждой пробы в пуле, если он окажется положительным. Экономическая эффективность пулирования зависит от распространенности хламидий в исследуемой популяции и от размера пула. Так, в работе R. Peeling et al (1998) [14] показано, что пулирование не эффективно, когда распространенность инфекции составляет 20% и выше; напротив, экономия средств становится существенной при снижении распространенности инфекции и достигает 50% при 5%-м показателе распространенности.

Планируя данную работу, мы ставили перед собой следующие задачи:

- 1) определить оптимальный размер пула и методику пулирования для выявления *C. trachomatis* методом ПЦР, которые обеспечили бы максимальную экономию средств при минимальной, по сравнению с индивидуальным

тестированием, потере чувствительности;

2) проанализировать возможность использования пулирования для определения распространенности *S.trachomatis* в данной популяции;

3) с учетом полученных показателей оценить целесообразность использования пулирования для скрининга данной популяции.

Материалы и методы

Клинические пробы: сбор, транспортировка и хранение. Соскобы эпителиальных клеток из цервикального канала были получены от пациенток женских консультаций ($n=1500$), расположенных в 16 районах Ленинградской области, в возрасте от 15 до 36 лет. Пробы собирали с помощью дакронных тампонов [6], помещали в сухие пластиковые пробирки объемом 5 мл, плотно закрывали и отправляли в лабораторию микробиологии НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН. В лаборатории пробы регистрировали и тестировали индивидуально и в пулах по 5 и 10 проб. До анализа пробы хранили при 4°C до 3–7 дней.

Индивидуальное тестирование. Подготовку проб для амплификации проводили с использованием реагентов ДНК-ЭКСПРЕСС (Литех, Москва). К пробе добавляли 1 мл физиологического раствора и, после встряхивания пробы на вортексе в течение 15 с, 100 мкл переносили в полипропиленовую пробирку объемом 1,5 мл. Затем пробу центрифугировали в течение 10 мин при 12000 об/мин, супернатант отбрасывали и добавляли к осадку 200 мкл лизирующего буфера; после встряхивания осадка на вортексе пробу инкубировали при 95°C в течение 10 мин и центрифугировали при 12000 об/мин в течение 15 с. 5 мкл обработанной пробы использовали в реакции амплификации с использованием тест-систем ПОЛИМИК *S.trachomatis* (Литех, Москва). Амплификацию проводили в следующем температурном ре-

жиме: $93^{\circ}\text{C} - 30\text{ с}$; $93^{\circ}\text{C} - 10\text{ с}$, $60^{\circ}\text{C} - 10\text{ с}$, $72^{\circ}\text{C} - 10\text{ с}$ (35 циклов); $72^{\circ}\text{C} - 1\text{ мин}$. Продукты амплификации анализировали методом электрофореза в 1,5% агарозном геле с последующим окрашиванием бромистым этидием. Индикатором ингибирования реакции служило отсутствие внутреннего контроля, включенного производителем тест-систем в реакционную смесь. В случае ингибирования амплификации пробу разводили в соответствии с инструкцией производителя: 100 мкл обработанной пробы переносили в пробирку, содержащую 200 мкл лизирующего буфера, пробу встряхивали на вортексе, инкубировали 10 мин при 95°C и центрифугировали при 12000 об/мин в течение 15 с.

Пулирование. Пулы формировали в порядке поступления проб, объединяя аликвоты по 100 мкл от 5 и 10 проб и получая, таким образом, пулы объемом 500 мкл и 1 мл, соответственно. Пулы центрифугировали 10 мин при 12000 об/мин, супернатант отбрасывали, к осадку добавляли 200 мкл лизирующего буфера (ДНК-ЭКСПРЕСС, Литех, Москва). Следующие этапы выделения ДНК, амплификацию и электрофорез проводили в соответствии с процедурой, описанной выше (см. Индивидуальное тестирование).

Определение распространенности *S.trachomatis* с использованием методики пулирования. Для определения распространенности хламидий в исследуемой популяции, основываясь на данных пулирования, использовали следующие формулы [10]:

$$(1) p = \{1 - [1 - (s/n)]^{1/c}\} \times 100\%$$

$$(2) SD = \{[s/n \{1 - (s/n)\}^{(2/c) - 1}] / c^2 n\}^{0.5} \times 100\%$$

$$(3) 95\% CI = p \pm (2\sqrt{SD}),$$

где p — распространенность хламидий, SD — стандартное отклонение, $95\% CI$ — 95% доверительный интервал, s — количество положительных пулов, n — общее количество пулов, c — количество проб в пуле.

Анализ экономии средств.

Процент экономии средств, связанной с уменьшением количества тестов при пулировании по сравнению с индивидуальным тестированием, рассчитывали с применением следующей формулы [11]:

$$CS = n - (P + pr) / n \times 100\%,$$

где P — общее количество пулов, pr — количество тестов, необходимых для идентификации положительных проб во всех положительных пулах, n — общее количество тестов. Стоимость расходных материалов и оплаты труда лабораторных работников в расчет не принимались.

Результаты и обсуждение

При индивидуальном анализе 1500 цервикальных проб методом ПЦР установлена частота встречаемости *Chlamydia trachomatis*, равная 6,6%. Результаты исследования, приведенные в таблице, показали, что пулирование не повлияло на чувствительность и специфичность анализа цервикальных проб методом ПЦР. Так, сопоставляя результаты индивидуального тестирования и тестирования пулированных проб, мы не выявили ни одного как ложноположительного, так и ложноотрицательного пула. Было зарегистрировано только 2 случая ингибирования амплификации при индивидуальном тестировании. Интересно отметить, что при анализе пулов, в том числе тех, которые содержали пробы, ингибирующие ПЦР при индивидуальном тестировании, не было зарегистрировано ни одного случая ингибирования; объяснить этот факт можно разбавлением ингибиторов при пулировании. В целом, такой низкий показатель ингибирования, по нашему мнению, является результатом выбранных нами условий проведения исследования, а именно, процедура сбора, хранения и подготовки проб к амплификации. С одной стороны, такие условия, как хранение тампонов с цервикальными соскобами в сухих пробирках при 4°C до 7 дней, ресуспендирование

Результаты пулирования цервикальных соскобов для выявления *S. trachomatis* методом ПЦР

	Пулирование проб		Индивидуальное определение <i>S. trachomatis</i>
	по 5	по 10	
Количество проб	1500	1500	1500
Количество пулов	300	150	—
Количество положительных пулов	80	69	—
Чувствительность	100%	100%	—
Специфичность	100%	100%	—
Распространенность хламидийной инфекции (95% CI)	6,1 (4,5-7,7)	6,0 (4,3-7,7)	6,6%
Экономия средств для выявления индивидуальных случаев хламидийной инфекции	53,3%	44,0%	—
Экономия средств для оценки распространенности хламидий	80%	90%	—

в физиологическом растворе непосредственно перед анализом и центрифугирование суспензий, были выбраны нами для того, чтобы сделать работу по транспортировке и хранению проб менее громоздкой, а аликвоты, отобранные для индивидуального тестирования и пулирования, равноценными. С другой стороны, некоторые процедуры обработки проб, такие как длительное хранение (до 3–7 дней) при 4 °С перед амплификацией и ресуспендирование соскобов клеток в физиологическом растворе с последующим центрифугированием клеточных суспензий, уменьшают количество случаев ингибирования и, таким образом, повышают чувствительность ПЦР, как показано в некоторых работах [3, 4, 9, 12, 13, 17]. Авторы приведенных здесь исследований объясняют это тем, что, во-первых, использование только осадка клеток после центрифугирования клеточной суспензии уменьшает влияние на реакцию растворимых ингибиторов. Во-вторых, ингибирующая активность некоторых нестабильных соединений, таких как гормоны и ферменты, может со временем снижаться.

Распространенность хламидийной инфекции в определенной популяции является предпосылкой для анализа целесообразности использования пулирования в скрининге данной популяции. Пулирование может служить экономичным средством точной и быстрой оценки распространенности хламидий [8]. В исследуемой нами популяции показатель распространенности хламидий, определенный индивидуальным тестированием, составил 6,6%, что находится в пределах 95% доверительных интервалов (95% CI), определенных пулированием по 5 проб – 6,1% (95% CI: 4,4-7,7) и по 10 – 6% (95% CI: 4,3-7,7). Кроме того, в результате использования пулирования в качестве методики определения распространенности хламидий количество тестов, и, следовательно, расход средств, уменьшилось на

80% (300 вместо 1500), когда пробы пулировали по 5, и на 90% (150 вместо 1500), когда пробы пулировали по 10.

Наше исследование показало, что пулирование цервикальных проб по 5 и 10 не повлияло существенно образом ни на качество диагностики хламидий, ни на точность оценки распространенности хламидий в исследуемой популяции. Пулирование по 5 и 10 проб снизило расход средств для выявления *Chlamydia trachomatis* методом ПЦР с целью диагностики на 53,3% и 44%, с целью оценки распространенности хламидий – на 80% и 90%, соответственно. Учитывая приведенные выше показатели, можно заключить, что оптимальный размер пула для использования пулирования с целью диагностики хламидий – 5 проб, для оценки распространенности хламидий – 10 проб.

Таким образом, принимая во внимание ограниченность бюджетного финансирования медицинских учреждений, в обязанности которых входит контроль

над ИППП, можно утверждать, что пулирование проб представляет собой эффективный диагностический подход к осуществлению контроля над некоторыми ИППП, в частности, над хламидийной инфекцией и может быть рекомендовано для проведения как обширных эпидемиологических исследований, так и скрининговых программ.

Литература

1. Aavitsland P. Use of laboratory testing for genital chlamydial infection in Norway//Quality health care – 1993. – Vol. 2. – P. 91–95.
2. Addis DG, Vaughan ML, Ludka D, Pfister J, Davis JP. Decreased prevalence of *Chlamydia trachomatis* infection associated with a selective screening program in family planning clinics in Wisconsin//Sex. Transm. Dis. – 1993. – Vol. 20. – P. 28–35.
3. Bass CA, Jungkind DL, Silverman NS, Bondi JM. Clinical evaluation of a new polymerase chain reaction assay for detection of *Chlamydia trachomatis* in endocervical specimens // J. Clin. Microbiol. – 1993. – Vol. 31. – P. 2648–2653.

4. Bawens JE, Clark AM, Stamm WE. Diagnosis of *Chlamydia trachomatis* endocervical infection by a commercial polymerase chain reaction assay // *J. Clin. Microbiol.*— 1993.— Vol. 31.— P. 3023–3027.
5. Crowley T, Horner PJ, Nelki J, Caul FO. Screening associated with reduced infection rates // *BMJ* — 1994.— Vol. 308.— P. 716–717.
6. Domeika M, Bassiri M, Butrimiene I, Venalis A, Ranceva J, Vasjanova V. Evaluation of vaginal introital sampling as an alternative approach for the detection of genital *C. trachomatis* infection in women // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* — 1999.— Vol. 78.— P. 131–136.
7. Herrmann B, Egger M. Genital chlamydial infection in Uppsala County, Sweden, 1985–1993: declining rates for How Much Longer // *Sex. Transm. Dis.* — 1995.— Vol. 22.— P. 253–260.
8. Kacena KA, Quinn SB, Howell MR, Madico GE, Quinn TC, Gaydos CA. Pooling urine samples for ligase chain reaction screening for genital *Chlamydia trachomatis* infection in asymptomatic women // *J. Clin. Microbiol.*— 1998.— Vol. 36.— P. 481–485.
9. Kellogg JA, Seiple JW, Keinedinst JL, Stroll ES, Cavanaugh SH. Improved PCR detection of *Chlamydia trachomatis* by using an altered method of specimen transport and high-quality endocervical specimens // *J. Clin. Microbiol.*— 1995.— Vol. 33.— P. 2765–2767.
10. Kline RL, Brothers TA, Brookmeyer R, Zeger S, Quinn TC. Evaluation of human immunodeficiency virus seroprevalence surveys using pooled sera // *J. Clin. Microbiol.*— 1989.— Vol. 27.— P. 1449–1452.
11. Krepel J, Patel J, Sproston A, Hopkins F, Jang D, Mahony J, et al. The impact on accuracy and cost of ligase chain reaction testing by pooling urine specimens for the diagnosis of *Chlamydia trachomatis* infections // *Sex. Transm. Dis.* — 1999.— Vol. 26.— P. 504–507.
12. Loeffelholz MJ, Lewinski CA, Silver SR, Purohit AP, Herman SA, Buonagurio DA, et al. Detection of *Chlamydia trachomatis* in endocervical specimens by polymerase chain reaction // *J. Clin. Microbiol.*— 1992.— Vol. 30.— P. 2847–2851.
13. Mahony JB, Luinstra KE, Sellors JW, Pickard L, Chong S, Jang D, et al. Role of confirmatory PCRs in determining performance of *Chlamydia* Amplicor PCR with endocervical specimens from women with a low prevalence of infection // *J. Clin. Microbiol.*— 1994.— Vol. 32.— P. 2490–2493.
14. Peeling R, Toye B, Jessamine P, Gemmill I. Pooling of urine specimens for PCR testing: a cost saving strategy for *Chlamydia trachomatis* control programmes // *Sex. Transm. Inf.*— 1998.— Vol. 74.— P. 66–70.
15. Scholes D, Stergachis A, Heidrich FE, Andrilla H, Holmes KK, Stamm WE. Prevention of pelvic inflammatory disease by screening for cervical chlamydial infection // *New England J. Med.*— 1996.— Vol. 334.— P. 1362–1366.
16. Stamm WE. Expanding efforts to prevent clamydial infection // *New England J. Med.*— 1998.— Vol. 339.— P. 768–769.
17. Verkooyen RP, Luijendijk A, Huisman WM, al. e. Detection of PCR inhibitors in cervical specimens by using the Amplicor *Chlamidia trachomatis* assay // *J. Clin. Microbiol.*— 1996.— Vol. 34.— P. 3072–3074.
18. Walckiers D, Piot P, Stroobant A, van der Veken J, Declercq E. Declining trends in some sexually transmitted diseases in Belgium between 1983–1989 // *Genitourin. Med.*— 1991.— Vol. 67.— P. 374–377.

В. П. БАСКАКОВ, Ю. В. ЦВЕЛЕВ,
Н. Н. РУХЛЯДАКафедра акушерства и гинекологии
Военно-медицинской академии,
122 центральная медико-санитарная часть,
НИИ скорой помощи
им. И. И. Джанелидзе, Санкт-Петербург.ПРОБЛЕМА СОВРЕМЕННОЙ ДИАГНОСТИКИ
АДЕНОМИОЗА МАТКИ

Статья посвящена обзору современных методов диагностики аденомиоза матки. Авторами выполнен анализ литературных данных о диагностической информативности различных методов гистологической верификации заболевания, определены основные направления их совершенствования, обсуждены перспективы.

Аденомиоз — заболевание, которое характеризуется прогрессирующим инвазивным ростом желез эндометрия и их стромы в толщу миометрия, сопровождающимся гладкомышечной гиперплазией и изменениями локального иммунитета.

До недавнего времени диагноз аденомиоза ставился только после гистерэктомии при морфологическом исследовании препарата удаленной матки. На основании этого было сделано заключение, что аденомиоз — заболевание преимущественно позднего репродуктивного и перименопаузального возраста. Однако современные исследования, использующие неинвазивные методы диагностики, показывают, что асимптоматический аденомиоз часто встречается у женщин 20–30-летнего возраста [5, 20].

Несмотря на широкое внедрение современных методов диагностики аденомиоза, таких как трансабдоминальное и трансвагинальное ультразвуковое сканирование, лапароскопия, рентгеноконтрастная гистеросальпингография, гистероскопия, доплерометрия, компьютерная и магнитно-резонансная томография, верификация диагноза во многих случаях сложна. Неинвазивные вспомогательные методы диагностики аденомиоза имеют различную информативность, которая зависит не только от аппаратуры и квалификации специалистов, но и в значительной степени от морфологического варианта течения заболевания (диффузная или узловатая форма), а также от сопутствующей патологии матки (ги-

перплазия эндометрия, миома матки и др.).

По данным литературы до 95% больных поступают в стационары без диагноза «аденомиоз» с указанием на другую патологию, а чаще — с синдромальными диагнозами. Диагноз аденомиоза у 93% больных ставится лишь после гистологического исследования операционного материала. Предоперационная диагностика аденомиоза, основывающаяся на клинических данных и результатах вспомогательных методов обследования, возможна лишь у 9–15% пациенток [10, 17, 25]. Актуальность вопроса диагностики аденомиоза обусловлена также и тем, что аденомиоз выявляется у 40–45% женщин с необъяснимым первичным бесплодием, у 50–58% — с вторичным. Аденомиоз является причиной нарушения репродуктивной функции у 15,3% женщин с привычными выкидышами в анамнезе и в 28% сочетается с внутриматочными синехиями [7].

Клиническая картина

Аденомиоз матки является одной из основных причин дисменореи, меноррагии и бесплодия. Характерными жалобами у больных с аденомиозом являются боли внизу живота и пояснице, имеющие циклический характер и усиливающиеся накануне менструации. Несмотря на выраженность клинических проявлений, их диагностическая чувствительность составляет 51%, специфичность — около 80%.

Наиболее частыми клиническими симптомами аденомиоза, приводимыми в литературе, являются



равномерное увеличение тела матки (40–80%), сопровождающееся меноррагией (50–98%) и альгоменорреей (65–95%). У 35–40% пациенток отмечают диспареунию и различные сексуальные расстройства. По данным Демидова В. Н. и соавт. (1996), наиболее характерными вариантами нарушения менструальной функции при аденомиозе являются полименоррея (у 83,9%), гиперменоррея (у 87,7%), а также перименструальные кровянистые выделения (57%). Исследования Кулакова В. И. и Адамян Л. А. (1998) показывают, что глубина поражения миометрия при аденомиозе, а также его форма (узловая, диффузная), не зависят от возраста больных, времени наступления менархе, состояния менструальной и репродуктивной функций. Также не найдено достоверной корреляции между клиническими проявлениями и морфологической формой заболевания.

Результаты изучения анамнестических данных противоречивы и обычно указывают в 5–45% на наличие внутриматочных вмешательств, нескольких аборт или осложненных родов у пациенток с аденомиозом [29].

При бимануальном исследовании при аденомиозе не всегда обнаруживается увеличение размеров тела матки. Так, по данным Адамян Л. В. и Кулакова В. И. (1998), при погружении базального слоя эндометрия в миометрий на глубину до 0,5 см тело матки не было увеличенным, за исключением случаев сочетания данной патологии с лейомиомой. Отсутствие увеличения матки отмечено также у 6–8% больных с поражением миометрия на глубину не более 1 см. У 65,9% женщин выявляют гипертрофию миометрия, выраженную при очаговом аденомиозе и особенно при диффузном поражении всего миометрия. Однако эти данные не позволяют дифференцировать диффузную или очаговую форму аденомиоза от миоматоза матки.

В значительном числе случаев, несмотря на выраженность проявлений, чувствительность клинических методов обследования не превышает 50–60%, а схожесть с симптомами других заболеваний приводит к тому, что специфичность гинекологического обследования мала (10–18%), что подчеркивает значительную роль вспомогательных лабораторных и инструментальных методов исследования в диагностике всех форм аденомиоза [2, 4, 19].

Ультразвуковое исследование (УЗИ)

УЗИ является единственной широкодоступной неинвазивной методикой, позволяющей с различной долей достоверности заподозрить аденомиоз при его диффузной форме, а также определить локализацию и размер очагов при его узловой форме. Большое число исследований, посвященных изучению сравнительной информативности УЗ признаков аденомиоза, позволяет сформулировать наиболее характерные из них:

— определение слабоконтрастируемых гипоэхогенных областей,

— неравномерная эхоструктура миометрия,

— наличие малых анэхогенных полей в миометрии,

— асимметричное увеличение матки,

— изрезанность границы эндометрий/миометрий,

— субэндометриальные гипоэхогенные утолщения.

В то же время, нет единого мнения об информативности эхографии в диагностике аденомиоза: так точность его выявления составляет 10–80%. По данным Демидова В. Н. и соавт. (1996) наиболее характерными УЗ признаками являются следующие:

— появление в миометрии отдельных участков повышенной эхогенности;

— зазубренность и неравномерность толщины базального слоя эндометрия;

— преимущественное увеличение передне-заднего размера матки и асимметричное утолщение одной из ее стенок;

— наличие в зоне повышенной эхогенности округлых анэхогенных включений, диаметром 2–5 мм, а также жидкостных полостей диаметром 3–33 мм, содержащих мелкодисперсную взвесь;

— повышение эхогенности в области переднего фронта образования и понижение — в области дальнего;

— выявление близко расположенных повышенной и пониженной эхогенности полос, ориентированных перпендикулярно к плоскости сканирования.

По данным Хачкурузова С. Г. (1998) основным ультразвуковым симптомокомплексом при аденомиозе является: шаровидная матка с диффузным повышением плотности стенок при неизменной эхоструктуре миометрия. Автором также выделены несколько вариантов эхокартины заболевания, соответствующих различным стадиям развития патологического процесса:

1. УЗИ-негативная фаза;

2. Увеличения размеров матки нет, форма матки шаровидная, структура миометрия не изменена, эхоплотность нормальная или пониженная;

3. Матка незначительно увеличена, шаровидной формы, плотность миометрия повышена во всех отделах;

4. Матка увеличена соответственно 7 неделям беременности, структура миометрия однородная, плотность его повышена;

5. Матка увеличена соответственно 9 неделям беременности, в толще миометрия лоцируются равномерно расположенные множественные мелкие эхопозитивные включения;

6. Обратное развитие патологических изменений в менопаузе.

УЗИ картина при узловой форме аденомиоза весьма специфична; по сравнению с диффузной формой она характеризует-

ся наличием в миометрии от одного [чаще всего] до 3–4 компактно расположенных эхопозитивных включений неправильной округлой, овальной или глыбчатой формы. Размеры их от 2 до 6 мм в диаметре, структура однородная, эхоплотность высокая [16].

Зависимость данных УЗИ от степени распространения аденомиоза и морфологической формы сформулированы Л. В. Адамян и соавт. (1996):

I степень аденомиоза:

— появление небольших (диаметром около 1 мм) эхонегативных трубчатых структур, идущих от эндометрия по направлению к миометрию;

— наличие в области базального слоя эндометрия небольших округлой или овальной формы гипо- и анэхогенных структур диаметром около 1–2 мм;

— неравномерность толщины базального слоя эндометрия;

— зазубренность или изрезанность базального слоя эндометрия;

— появление в миометрии, непосредственно примыкающим к полости матки, отдельных участков повышенной эхогенности толщиной до 3 мм.

II и III степени аденомиоза:

— преимущественное увеличение передне-заднего размера матки;

— асимметрия толщины стенок матки;

— появление в миометрии различной толщины зоны повышенной эхогенности;

— обнаружение в зоне повышенной эхогенности анэхогенных включений диаметром от 2 до 6 мм или жидкостных полостей, содержащих мелкодисперсную взвесь;

— появление в месте расположения патологического образования множественных средней и низкой эхогенности полос, ориентированных перпендикулярно к плоскости сканирования;

— выявление в области переднего фронта сканирования зоны повышенной эхогенности и анэхогенной в области дальнего фронта.

Узловая форма аденомиоза:

— появление в стенке матки зоны повышенной эхогенности округлой или овальной формы;

— наличие в ней небольших (диаметром от 2 до 6 мм) анэхогенных включений или кистозных полостей диаметром от 7 до 33 мм, содержащих мелкодисперсную взвесь;

— ровные и не всегда четкие контуры образования;

— повышенная эхогенность возле переднего контура образования и пониженное возле дальнего;

— выявление в патологическом очаге средней и низкой эхогенности близко расположенных полос, ориентированных перпендикулярно к плоскости сканирования.

Все ультразвуковые признаки аденомиоза позволяют лишь предположить наличие патологии и определить наличие очагов (для дальнейшего выполнения прицельной биопсии миометрия). Значительная зависимость результатов исследования от качества подготовки больной и возможностей аппаратуры, а также большая доля артефактов и трудность дифференциальной диагностики не позволяет использовать УЗИ метод для подтверждения диагноза, но является основой диагностического поиска, позволяя заподозрить наличие заболевания, и предварительно определить морфологический вариант и степень развития процесса.

Точность диагностики аденомиоза при помощи трансвагинального УЗИ, по данным Савельевой Г. М. и соавт. (2001), не превышает 62–86%. Это объясняется тем, что не всегда можно отличить эндометриоидные полости в миометрии от ложных эхо-сигналов (расширенные сосуды при хроническом эндометрите), увеличение передне-заднего размера матки при аденомиозе от такового при других патологических состояниях (например при миоме матки) и т.д. Следует подчеркнуть, что выявление истинных эндометрио-

идных полостей становится возможным лишь при II–III степени распространенности заболевания, согласно классификации Железнова Б. И. и Стрижакова А. Н. [10].

На диагностическую специфичность УЗИ оказывает значительное влияние и наличие сопутствующей патологии тканей матки. Так, при диффузном миоматозе и увеличении объема тела матки более 400 мл, специфичность УЗИ в выявлении диффузного аденомиоза составила 0,46 и узлового — 0,53, тогда как при объеме органа менее 400 мл — 0,74 и 0,7 соответственно [24].

Диагностическая чувствительность УЗИ с анализом ретроспективных данных и гистологическим подтверждением заболевания в исследованиях Саидовой Р. А. (1999) и Bousquet M. C. (1999) находится в пределах 80–88%, тогда как его специфичность несколько ниже — до 75%.

Гистеросальпингография

Гистеросальпингография (ГСГ) позволяет заподозрить аденомиоз только при его глубоком проникновении в миометрий, когда выявляется заполнение контрастом ходов желез и проникновение их в толщу стенки матки [20]. Наличие таких ходов невозможно, однако отличить от интравазации контраста, что в совокупности с зависимостью результатов ГСГ от фазы менструального цикла и низкой диагностической чувствительностью и специфичностью, означает неприемлемость данного метода для широкого клинического применения.

Гистероскопия

Данные об информативности гистероскопии в диагностике аденомиоза в литературе противоречивы. Так McCausland A. M. (1991) указывает, что диффузный глубокий аденомиоз был гистологически подтвержден у 165 женщин, у которых во время гистероскопии не было обнаружено видимой патологии. В то же время

из 56 пациенток, у которых во время гистероскопии был заподозрен аденомиоз, гистологически заболевание верифицировано у 47 (83,9%).

По мнению Савельевой Г. М. и соавт. (2001), аденомиоз является наиболее трудным для гистероскопической диагностики видом патологии, с большим количеством ложноположительных и ложноотрицательных результатов. Авторами разработана гистероскопическая классификация аденомиоза матки:

1 стадия. Рельеф стенок не изменен, определяются эндометриоидные ходы в виде глазков темно-синюшного цвета или открытые, кровоточащие. Стенки матки при выскабливании обычной плотности.

2 стадия. Рельеф стенок матки неровный, имеет вид продольных или поперечных хребтов или разволокненных мышечных волокон, просматриваются эндометриоидные ходы. Стенки матки ригидные, полость матки плохо растяжима. При выскабливании стенки матки плотнее, чем обычно.

3 стадия. По внутренней поверхности матки определяются выпуклости различной величины без четких контуров. На поверхности этих выпуклостей иногда видны эндометриоидные ходы. При выскабливании ощущается неровная поверхность стенки, ребристость, стенки матки плотные.

По данным Л. В. Адамян и соавт. (1997), аденомиоз при гистероскопии может быть обнаружен у 70–90% женщин. Результаты исследований говорят о непостоянности показателей чувствительности и специфичности данного метода и необходимости проведения дальнейших клинических исследований.

К гистероскопическим признакам аденомиоза чаще всего в литературе относят:

— зазубренность рельефа базального слоя эндометрия,

— наличие устьев эндометриальных ходов, окруженных зонами с выраженным сосудистым рисунком.

По данным Оразвалиевой Д. Р. и соавт. (1996), гистероскопическая картина аденомиоза разнообразна и значительно зависит как от морфологического варианта заболевания (диффузный, узловой), так и от обширности процесса и фазы менструального цикла. Наиболее часто на фоне бледно-розового эндометрия выявляются небольшие отверстия темно-красного цвета. Однако, сочетание аденомиоза с гиперпластическими процессами эндометрия в 70–80% случаев ставит под сомнение информативность данного симптома.

Выявление перечисленных признаков возможно только при выполнении гистероскопии в последние дни *meneses* или в первые дни после их окончания. При попытках осмотра базального слоя эндометрия после кюретажа полости матки во второй фазе цикла велика вероятность как ложноположительных, так и ложноотрицательных результатов, связанных с плохой визуализацией из-за кровотечения из мелких сосудов, а также травматизации и отека эндометрия. Неизученным вопросом является использование микрогистероскопии, а также методы резекции эндометрия для верификации аденомиоза.

Онкомаркер СА-125

Аденомиоз сопровождается локальным изменением тканевого и гуморального иммунитета. Подтверждением этому является рост антифосфолипидных аутоантител и онкомаркера СА-125 в периферической крови, увеличение числа тканевых макрофагов в миометрии, выброс IgG, белков С3 и С4 в клетках эндометриальных эктопических желез. Иммунокартина аденомиоза характеризуется и повышенной экспрессией антигена HLA-DR как в эктопических, так и в эктопических железах эндометрия [27]. Повышение уровня СА-125 в крови больных аденомиозом высокочувствительно (92–97%), однако низкоспецифично, что не позволя-

ет дифференцировать аденомиоз от эндометриоза, гиперплазии эндометрия, патологии яичников. Однако, при верифицированном диагнозе оценка уровня онкомаркера позволяет следить за иммунной активностью заболевания и контролировать успешность лечения. По данным Адамян Л. В. и Андреевой Е. Н. (1999), у 60% пациенток при длительности заболевания до 1 года концентрация СА-125 превышало пороговую — 35 ед/мл; от 1 до 2 лет у 20% превышало 100 ед/мл. По мнению авторов, динамика уровня онкомаркера отражает состояние больных и «ответ» на консервативную терапию или хирургическое лечение.

Магнитно-резонансная томография (МРТ)

МРТ картина аденомиоза характеризуется нарушением нормальной анатомии разделительной зоны эндометрий/миометрий, что наиболее четко выявляется именно данным методом исследования. Это обусловлено высоким контрастом между внутренним (субэндометриальным, или «разделительной зоной») и наружным слоями миометрия. Эта разница зависит от уровня половых гормонов. У девочек в пременоархе и женщин в постменопаузальном периоде разница в силе сигналов от этих двух слоев незначительна или отсутствует вовсе. Фармакологическое подавление яичниковой активности может имитировать МРТ картину менопаузы, в то же время, заместительная гормональная терапия восстанавливает зональность миометрия.

При диффузном аденомиозе обнаруживаются неравномерное утолщение разделительной зоны, что является отображением локальной гиперплазии гладкомышечных клеток, окружающих эндометриальные ходы. При аденомиозе толщина разделительной зоны составляет 6–12 мм. В то же время, в тех случаях, когда аденомиоз не сопровождается локальной гладкомышечной гипер-

плазией, данные МРТ неинформативны [21].

Ретроспективный анализ диагностики аденомиоза у женщин после гистерэктомии (с морфологически подтвержденным диагнозом) показал относительно высокую чувствительность МРТ при диффузном аденомиозе — до 66,7% и гораздо меньшую — при очаговом — 33,7% [22]. Авторы установили, что толщина разделительной зоны при аденомиозе варьирует от 7–37 мм и составляет в среднем 16 мм. Наиболее характерным проявлением очагового аденомиоза является контрастирование овальных или округлых масс с низким уровнем сигнала и нечеткой границей, что и отличает очаговый аденомиоз от интрамуральных миоматозных узлов [25].

Без использования гистологической диагностики *in vivo*, предварительный диагноз аденомиоза до операции ставится лишь у 10–20% женщин [18]. Однако, поскольку в определение аденомиоза заложены морфо-гистологические критерии, подтвердить диагноз необходимо именно гистологическим исследованием биопсийного материала. По мнению Seidman J. D. и Kjerulff K. H. (1996) без разработки и клинического применения прижизненной морфологической диагностики заболевания диагноз «аденомиоза» не может быть показанием для хирургического лечения.

Гистологическая верификация аденомиоза (биопсия миометрия)

Достоверным морфологическим критерием заболевания является проникновение желез эндометрия и их стромы глубже базального слоя эндометрия. Минимальной нефизиологической глубиной инвазии эндометриальных желез принято считать 1 мм от границы «эндометрий/миометрий» [18]. В отличие от других локализаций эндометриоза, развивающихся в основном из функционального слоя эндометрия, внутренний эндомет-

риоз возникает, как показали исследования некоторых авторов, из базального слоя эндометрия [6, 8]. Точность гистологической верификации аденомиоза зависит от числа точек, биоптаты из которых были исследованы под микроскопом специалистом; так, после гистерэктомии наилучшие результаты при диффузном аденомиозе были получены при изучении 6 гистологических срезов из различных точек [19].

Учитывая указанный морфогистологический критерий аденомиоза, по нашему мнению, достоверная верификация аденомиоза возможна только в следующих случаях:

1. Патогистологическое исследование тела матки (после гистерэктомии);

2. Выявление при гистероскопии эндометриальных ходов, проникающих в миометрий. Для этого необходимо локальное удаление базального слоя эндометрия до визуализации миометрия при помощи петли резектоскопа и биопсия ткани эндометриального хода (при его наличии) и окружающего его миометрия;

3. Пункционная биопсия тканей матки с получением материала в виде столбика ткани с последующим гистологическим исследованием.

Последние 2 метода позволяют подтвердить диагноз аденомиоза *in vivo*, причем пункционная биопсия миометрия может быть выполнена под ультразвуковым контролем, во время гистероскопии с контролируемой глубиной проникновения в миометрий и/или при лапароскопии. Во всех случаях можно говорить о прицельной пункционной биопсии, поскольку визуализация эндометрия и миометрия позволяет заподозрить наиболее вероятное расположение очагов аденомиоза при узловой форме. В случае отсутствия видимых морфологических изменений показано проведение мультифокальной пункционной биопсии миометрия. Как при диффузной, так и при узловой форме

аденомиоза или «аденомиоме», в настоящее время, мы применяем прицельную пункционную биопсию миометрия под сонографическим, гистеро- и лапароскопическим контролем, однако вопрос сравнительной эффективности данных технологий требует дальнейшего изучения и клинической апробации. Необходимо отметить высокое качество получаемого биопсийного материала толщи миометрия при использовании пункционных игольных методик, позволяющее определить глубину инвазии аденомиоза, а значит, и оценить степень распространенности патологического процесса.

Получение ткани миометрия возможно и при использовании гистерорезектоскопа. Так, McCausland A. M. (1991) выполнил биопсию тканей эндо- и миометрия, используя 5-миллиметровый электрод, который полностью погружался в миометрий задней стенки матки. Были получены образцы тканей от 1,5 до 3 см длиной, 5 мм шириной и 5 мм глубиной, что позволило достоверно верифицировать диагноз поверхностного аденомиоза у 43% женщин с клинической картиной заболевания. Использование данной технологии противопоказано женщинам, заинтересованным в будущих беременностях, и не дает возможности определить глубину инвазии железистой ткани.

В своем исследовании Адамян Л. В. и Кулаков В. И. (1998), отмечают трудности определения начальных этапов развития аденомиоза при морфологическом исследовании операционного материала, поскольку в неизменной матке соединение между эндометрием и миометрием в норме, как правило, неровное. Необходимо учитывать возможность погружения базального отдела эндометрия в подлежащий миометрий, что связано с ретракцией мышечной ткани после искусственного прерывания беременности, выкидыша или после родов. Поэтому при определении аденомиоза в качестве критерия некоторыми авторами

предлагается взять за основу глубину инвагинации слизистой оболочки тела матки не менее 0,2–0,25 см ниже уровня соединения эндо- и миометрия [23, 29]. Произвольное определение глубины инвагинации эндометрия в миометрии при постановке диагноза аденомиоза способствует как увеличению, так и снижению частоты этой патологии, о чем свидетельствует вариабельность частоты выявления аденомиоза — от менее, чем 10%, до более 50% при гистерэктомии.

Гистологическое исследование материала, полученного при «прицельном» выскабливании эндометрия при аденомиозе, по мнению Оразвалиевой Д. Р. и соавт. (1996), обнаруживает однослойный цилиндрический эпителий и трубчатые железы эндометриодных гетеротопий без секреторной активности. Однако морфологические критерии аденомиоза матки ставят клиническую достоверность данных результатов под сомнение. Использование биопсийных щипцов для удаления очагов гиперплазированного эндометрия или прицельной биопсии подозрительных участков представляет возможность для получения более качественного материала для гистологического исследования, так как степень раздробленности удаляемой ткани значительно меньше, чем при прицельном кюретаже.

По данным Адамян Л. В. и соавт. (1998), у 31,37% больных эндометриозом обнаружена гиперплазия эндометрия. Сабсай М. И. и соавт. (1980), отметили развитие гиперплазии эндометрия у 43 (92%) больных. Согласно данным некоторых авторов, причинами развития гиперпластических процессов в эндометрии при эндометриозе могут быть длительная ановуляция и абсолютная или относительная гиперэстрогения на фоне дефицита прогестерона [1, 11]. По мнению Железнова Б. И., Стрижакова А. Н. (1985), гиперпластические процессы эндометрия настолько

частое явление, что может и не иметь причинно-следственной связи с эндометриозом, а только сочетаться с данной патологией.

Другим перспективным направлением гистологической верификации аденомиоза *in vivo* мы считаем микрогистероскопию. Осмотр устья эндометриодного хода базального слоя эндометрия под увеличением $\times 100$ – $\times 200$ в ряде случаев позволяет не только подтвердить проникновение желез и стромы в миометрий, но и задокументировать полученные данные фото- и видеосъемкой. Выполнение в подозрительном месте петлевой резекции позволяет проследить проникновение железистого хода глубоже базального слоя эндометрия, а следовательно, и определить четкую локализацию участка миометрия для прицельной биопсии.

Таким образом, аденомиоз все еще является ретроспективным диагнозом после выполненной гистерэктомии. УЗИ и МРТ являются основными неинвазивными методами, позволяющими заподозрить патологию, однако высокая стоимость последнего резко ограничивает его использование.

Значительная роль аденомиоза в возникновении ургентных метrorрагий, нарушений менструальной функции, бесплодия, требует развития рациональных диагностических алгоритмов, а также модификаций методов диагностики. Необходимо помнить, что как и в случаях онкологических заболеваний, диагноз аденомиоза может быть достоверно подтвержден только морфологически. При этом, основным вопросом является именно разработка технологий получения материала для исследования, поскольку этап исследования морфологии биопсийного материала не представляет сложностей.

Поиск и усовершенствование малоинвазивных и малотравматичных методов биопсии миометрия является чрезвычайно актуальным вопросом современной гинекологии, поскольку гистологическая диагностика аденомиоза важна для изучения причин необъяснимого бес-

плодия, привычного невынашивания, рефрактерной к терапии и неясного генеза альгодисменореи у женщин, заинтересованных в сохранении и восстановлении репродуктивной функции.

Литература

1. Адамян Л. В. Состояние репродуктивной системы у больных доброкачественными опухолями внутренних гениталий и принципы восстановительного лечения: Автореф. дис... докт. мед. наук. — М., 1985. — 44 с.
2. Адамян Л. В., Андреева Е. Н. Клинико-генетические аспекты аденомиоза // Акуш. и гинекол., 1999. — № 3. — С. 38–42.
3. Адамян Л. В., Белоглазова С. Е. Гистероскопия в диагностике и лечении патологии матки // Под ред. В. И. Кулакова, Л. В. Адамян. — М., 1997. — С. 63–70.
4. Адамян Л. В., Демидов В. Н., Хачатрян А. К. Точность диагностики внутреннего эндометриоза // Материалы международного конгресса по эндометриозу с курсом эндоскопии. Москва 22–26 апреля 1996 г. М., 1996. — С. 157–161.
5. Адамян Л. В., Кулаков В. И. Эндометриозы. М., Медицина, 1998. — 318 с.
6. Баскаков В. П. Клиника и лечение эндометриоза. Л., Медицина, 1990. — 240 с.
7. Газазян М. Г., Лунева И. С., Пономарева Н. А., Иванова Т. С. Значение внутреннего эндометриоза в генезе привычного выкидыша // Материалы международного конгресса по эндометриозу с курсом эндоскопии. Москва 22–26 апреля 1996 г. — М., 1996. — С. 217–218.
8. Дамиров М. М. Клинико-морфологическое сравнение ультразвуковых критериев аденомиоза // Акуш. и гинекол. — 1994. — № 2. — С. 40–43.
9. Демидов В. Н., Адамян Л. В., Хачатрян А. К. Точность диагностики внутреннего эндометриоза // Материалы международного конгресса по эндометриозу с курсом

- эндоскопии. Москва 22–26 апреля 1996 г.— М., 1996.— С. 157–161.
10. Железнов Б. И., Стрижаков А. Н. Генитальный эндометриоз. М., 1985.— 160 с.
11. Колосов А. Е. Эндометриоз, эндометриоидные кисты и эндометриоидный рак яичников.— Л., 1985.— 21 с.
12. Оразвалиева Д. Р., Азимова Г. А., Петров А. М., Лихачева Т. М. Значение гистероскопии в диагностике аденомиоза // Материалы международного конгресса по эндометриозу с курсом эндоскопии. Москва 22–26 апреля 1996 г.— М., 1996.— С. 146–147.
13. Сабсай М. И., Блувштейн Э. Г. Генитальный эндометриоз.— Горький, 1980
14. Савельева Г. М., Бреусенко В. Г., Каппушева Л. М. Гистероскопия. М., Гэотар-мед, 2001, 173 с.
15. Саидова Р. А. Эндометриоз: клиника, диагностика и лечение // Русский Медицинский Журнал, 1999.— Том 7.— № 18.— С. 13–16.
16. Хачкурузов С. Г. УЗИ в гинекологии. Симптоматика. Диагностические трудности и ошибки.— СПб, 1998–1999.— 662 с.
17. Чайка В. К., Квашенко В. П., Чайка А. В., Носенко Е. Н. и соавт. Ретроспективный анализ качественного и количественного состава различных форм внутреннего эндометриоза на основе гистологических исследований операционных материалов // Материалы международного конгресса по эндометриозу с курсом эндоскопии. Москва 22–26 апреля 1996 г. М., 1996.— С. 145–146.
18. Azziz R. Adenomyosis: current perspectives // *Obstet. Gyn. Clin. North. Am.*, 1989.— № 16.— P. 221–235.
19. Bird C. C., McElin T. W., Manalo-Eastrella P. The elusive adenomyosis of the uterus // *Am. J. Obstet. Gyn.*, 1992.— № 112.— P. 583–593.
20. Bousquet M. C. Adenomyosis // *Rev. Prat.*, 1999.— Vol. 49.— P. 282–286.
21. Brosens J. J., de Souza N. M., Barker F. G. Uterine junctional zone: function and disease/*The Lancet*, 1995.— № 356.— P. 558–560.
22. Buyn J. N., Kim S. E., Choi B. G., Ko G. Y. et al. Diffuse and focal adenomyosis: MR imaging findings// *Radiogr.*, 1999.— Vol. 19.— P. 161–170.
23. Gompel C., Muller C. Endometrial biopsy in hormonal imbalance // *Ann. Pathol.*, 1983.— Vol. 3.— P. 101–117.
24. Dueholm M., Lundorf E., Hansen E. S., Sorensen J. S., et al. Magnetic resonance imaging and transvaginal ultrasonography for the diagnosis of adenomyosis // *Fertil. Steril.*, 2001.— Vol. 76.— P. 588–594.
25. Mark A. S., Hricak H., Heinrichs L. W., Hendrickson M. R., et al. Adenomyosis and leiomyoma: differential diagnosis with MR imaging // *Radiology*, 1987.— Vol. 163.— P. 527–529.
26. McCausland A. M. Hysteroscopic myometrical biopsy: Its use in diagnosing adenomyosis and its clinical application. *Am. J. Obstet. Gyn.*, 1991.— № 166.— P. 1619–1628.
27. Ota H., Maki M., Shidara Y., Kodoma H., Takahashi H., Hayakawa M. Effects of danazol at the immunologic level in patients with adenomyosis, with special reference to autoantibodies: multicenter cooperative study. *Am. J. Obstet. Gyn.*, 1992.— № 167.— P. 481–486.
28. Seidman J. D., Kjerulff K. H. Pathological findings from the Maryland Womens Health Study — practice patterns in the diagnosis of adenomyosis. *Int. J. Gyn. Pathol.*, 1996.— № 15.— P. 217–221.
29. Smooth J. S., Zaloudek C. Myometrial and stromal lesions of the uterus // *Clin. Lab. Med.*, 1995.— Vol. 15.— P. 545–573.

Ю. В. ЦВЕЛЕВ, В. Г. АБАШИН.

Кафедра акушерства и гинекологии
им. А. Я. Крассовского

Военно-медицинской академии,
Санкт-Петербург;

Главный военный клинический госпиталь
им. Н. Н. Бурденко, Москва

ЧТО НАМ ИЗВЕСТНО О ПЕРВЫХ УЧЕНЫХ АКУШЕРКАХ РОССИИ?

«Понеже не безызвестно есть, сколько злые следствия рожаящим за неимением ученых и искусных бабок ежедневно происходит, а нередко же бывает, что оные бедные роженицы в муке своей, да и безгрешные младенцы, за тем же именующихся бабок не искусством не токмо на всю жизнь с увечьем одним или другим остаются, но и самой жизни безвременно лишаются...»

П. З. Кондоиди, 1754 г.

Сохранившиеся до наших дней архивные документы свидетельствуют, что в России практически до второй половины XVIII века пособие в родах и помощь новорожденным в первые часы жизни оказывали только бабки-повитухи. Ими чаще всего были старые опытные женщины, которые «не ведая, основательным образом своего дела, чрез многолетнюю опытность приобрели некоторую эмпирическую способность к сей практике». В это время в обеих столицах России стали появляться и специально обученные акушерки, однако все они были иностранками, приглашенными в страну на службу царственным особам.

Первой прибывшей в Россию ученой акушеркой считается повивальная бабка, которая в 1712 г. последовала из Брауншвейга в Петербург с супругой царевича Алексея Петровича. История не сохранила ее имени, однако из брачного договора, подписанного в 1711 г., известно, что «для Брауншвейгской Принцессы Христины Софи Шарлоты, назначается в придворный штат бабушка Немка, которая вместе с нею прибудет в Петербург».

С 1718 г. в столице находилась повивальная бабка голландка фон Гюзен, которая «при посланнике своего отечества и других иностранцах была в особенном уважении».

В Москве длительное время жила обученная в Голландии повивальная бабка «Капитанша Ангельбрехт». Императрица Анна Иоановна, в связи с предстоящим рождением наследника

престола (сына Анны Леопольдовны, императора Иоана Антоновича), приказала лейб-медику Л. Блюментросту разыскать ученую акушерку. Ниже приведена переписка по этому поводу [1]. (Сохранена орфография XVIII века).

Указ

**к Доктору Медицины
Блюментросту об отыскании бабки,
Капитанши Ангельбрехт**

Без сомнения вам известно, что в Москве имеется бабка иноземка, Капитанша Ангельбрехт, которая прежде сего с умершим Доктором Бидловым всегда на родины езживала, и будто особое в том деле искусство имеет, и понеже в искусной бабке здесь нужда будет; того ради имеете вы помянутую Капитаншу сыскать, и об искусстве и прочих обстоятельствах оной подробно и основательно осведомитесь, также и с нею самую обо всем говорить и потому немедленно и обстоятельно Нам донести, дабы потому о взятии сей бабки сюда, ежели она подлинно способна и искусна, немедленное определение учинено быть могло; вы ее без сомнения знаете, якож она в Москве довольно знакома, а во всяком случае сыскать ее можно в Немецкой слободе у купца Петра Лупса, также и о других в Москве иногда имеющих добрых и искусных бабках, ежели какия найдутся, осведомитесь и Нам донести имеете.

АННА

С.Петербург, Мая 5 дня 1740



**ЖУРНАЛЪ
АКУШЕРСТВА И ЖЕНСКИХЪ БОЛѢЗНЕЙ**

**Известительное донесение
Императрице
Анне Иоановне
от Доктора Блюментроста
об искусстве бабки,
Капитанши Энгельбрехт**

**ВСЕМИЛОСТИВЕЙШАЯ
ГОСУДАРЫНЯ!**

Вашему Императорскому Величеству, Всемилостивейшей Государыне, всенижайше рабски доношу, что хотя мне бабка Капитанша Энгельбрехт уже давно знакома и в некоторых трудных и опасных случаях в родах с нею имеет быть, в которых ее искусство находил; однако ныне, по получении Вашего Императорского Величества Указа, и на стороне обстоятельно об ней осведомился и с ней о некоторых трудных и опасных в родах приключаящихся случаях довольно говорил, и так на стороне и об ней уведомился, что оная ремеслу своему в Амстердаме с основаниям обучалась, и в России, как в Санкт-Петербурге так и в Москве, особливо с умершим Доктором Бидлоом более двадцати лет в своем деле прилежно и честно употреблена была и более полторы тысячи младенцов приняла по ея объявлению. Житие и состояние ея все хвалят, особливо что трезва; лет ей от роду пятьдесят пять, и она здорова и еще в силе для исправления своего дела.

В разговоре с ней нашел, что оная бабка, не токмо как прочия, чрез долговременное искусство себе получила знание, но и некоторое основание фундаментальное чрез науку и чтение книг имеет, и ради того мне, что пред другими бабками преимущество имеет, особливо что о состоянии родильниц аккуратно Доктором в Анатомии искусным надлежало описать и от них совет требовать может. Другия же бабки, которыя в Москве находятся, основания и науки никакой не имеют; и ради того в нужных случаях не надежны: ибо и прямо состояние родильниц докторам объявить не смыслят, для того что никакой науки Анато-

мической не знают, и о сем ВАШЕМУ ИМПЕРАТОРСКОМУ ВЕЛИЧЕСТВУ Всемилостивейшей Государыне всенижайше рабски доносит

**ВАШЕГО ИМПЕРАТОРСКОГО
ВЕЛИЧЕСТВА**

Всемилостивейшей Государыни
нижайший раб,

Лаврентий Блюментрост

В Москве, Мая 15 1740 года

В 1740 г. ученая акушерка «Капитанша Энгельбрехт» была написана в Петербург и определена на службу при Дворе.

Отсутствие квалифицированных акушеров, высокая материнская и детская смертность диктовали необходимость организации медицинской помощи в стране. В этом отношении 1754 год стал знаменательным. 8 марта Президентом Медицинской канцелярии был назначен Павел Захарович Кондоиди — лейб-медик императрицы Елизаветы Петровны, высокообразованный врач и талантливый организатор. Стремясь создать в России систему оказания медицинской помощи, П. З. Кондоиди, в первую очередь, позаботился о подготовке квалифицированных акушеров, считая что «самая крайняя нужда, польза общества и пример других государств необходимо требуют учинить и на добром и твердом основании утвердить порядок и учреждение о бабках» [4].

15 апреля 1754 г. в собрании Правительствующего Сената было обсуждено «Представление о порядочном учреждении бабичьих дел в пользу общества», поданное П. З. Кондоиди. Проект состоял из 29 пунктов. В нем определялся порядок и программа подготовки акушеров, положения по аттестации уже имеющих повивальных бабок, необходимое их число в обеих столицах, оплата их труда, передача профессии по наследству и многое другое. «Надлежит ныне всех имеющих в Москве и С.-Петербурге бабок российских и иностранных и кои поныне в Медицинской Кан-

целярии не освидетельствованны и не оправданы в знании искусства их, в оной Канцелярии и той Канцелярии в Конторе освидетельствовать искусным к тому доктором и лекарем и засвидетельствованными и присяжными бабками, и кои по аттестатам явятся достойны, оных для отправления бабичьей должности давать от Медицинской Канцелярии указы, и сообщать в полицию для народного известия о таковых публиковать и в оной их должности привести их к присяге по приложенному при сем формуляру и именоваться им присяжными бабками ... Число присяжных бабок да будет впредь в Москве до 15, а в Спб. до 10, а не свыше того, понеже уповається, что тем числом народ может быть удовлетворен и притом оныя бабки исправлением своей должности в довольствии состоять могут, и для того Медицинская Канцелярия во-первых старается тем положенным числом бабок удовлетворять оные столичные города, а за тем когда будут излишния определить по одной бабке в каждый губернский город, а когда те будут удовлетворены потомуж определять и в каждый провинциальный город. Дабы современным ими все государство удовлетворять» [4].

К проекту имелся ряд приложений: «Росписание по рангам, какую заплату рожаницы производить имеют присяжным бабкам за труд их, а именно по армейским рангам»; «Росписание, какую заплату производить надлежит бабкам и их ученицам для нижеследующих служений, а именно: ...»; «Росписание по рангам, сколько от рожаниц имать в казну для содержания бабичьего дела и произведения ученых искусных бабок»; «Присяга повивальных бабок по должности звания их». Следуя этой Присяге, каждая повивальная бабка должна была посещать роженицу и бедную и богатую; не оставлять ее до разрешения от бремени; при осложненных родах прибегать к помощи акушеров; «употреблять лекарства простые и несложные, безвредные

для больной»; выбирать подходящую кормилицу для младенца.

29 апреля 1754 г. Правительствующий Сенат утвердил представление Медицинской канцелярии, со всеми его приложениями, издав Указ «О порядочном учреждении бабичьего дела в пользу общества»

9 мая 1754 г. П. З. Кондоиди ввел штат придворной акушерки, которой стала голландка Адриана ван-дер-Шаар (*Adriana van-der-Schaar*). Ей было предписано «безотлучно быть в свите молодой цесаревны» Екатерины Алексеевны (будущей императрицы Екатерины II). По-видимому, она и принимала роды у цесаревны в сентябре 1754 г. при рождении будущего императора Павла I [4]. Из «Записок» Екатерины II: «...мы отправились десятого или одиннадцатого мая [1754 г.] из Московского дворца. Я была в карете с женой графа Александра Шувалова, ... с Владиславовой и с акушеркой, без которой как полагали, невозможно было обойтись, потому что я была беременной... В августе мы вернулись в город [Санкт-Петербург] и снова заняли Летний дворец. ...Во вторник вечером я легла и проснулась ночью с болями. Я разбудила Владиславову, которая послала за акушеркой, утверждавшей, что скоро разрешусь. ...Я очень страдала, наконец около полудни следующего дня, 20 сентября, я разрешилась сыном» [2].

Организационные проблемы (отсутствие денег, подготовленных преподавателей и недостаток самих учениц) отодвинули открытие акушерских школ до 1757 г. Они были открыты при Московском военном госпитале и Петербургском сухопутном военном госпитале, и имели специальный штат. Он состоял из 1 профессора акушерства и 2 акушерок, которым вменялось в обязанность обучать учениц акушерскому делу. П. З. Кондоиди считал, что даже практикующие в тот период бабки некоторое время должны обучаться в акушерской школе. Особыми

повестками были собраны все практикующие в столицах повивальные бабки. Было объявлено, что: «Управляющим (оказывающим акушерскую помощь – авт.) здесь в Москве бабичье дело и желающим оное впредь управлять русским и иноземкам для экзамена явиться в Медицинскую контору в непродолжительное время. ... Ежели ... не явятся, а бабичье дело тайно и явно исправлять будут и после от кого избличены будут в каких неисправностях или повреждениях, то с ними поступлено будет по указам» (Московские ведомости, 1757).

Повивальных бабок в обеих столицах оказалось немного. Так, в Москве самостоятельно практикующих было четыре: Елизавета Ивановна Таптева (вдова драгунского квартирмейстера), Ненила Михайловна Петрова (вдова армянского фабриканта), Софья Христофоровна Рант (вдова шпажного мастера), Маланья Афанасьевна Щербакова (вдова солдата). Они и стали первыми ученицами «Московской акушерской школы».

Для преподавания повивального искусства П. З. Кондоиди в феврале 1757 г. вызвал из г. Пернова Иогана Фридриха Эразмуса, который (по Указу Медицинской канцелярии от 1 мая 1757 г.) стал первым преподавателем акушерства в Москве и первым профессором «бабичьего дела», в России. Лекарем в ту же школу со званием «акушера» был назначен отставной гоф-хирург Иоган Пагенкампф. В мае 1757 г. П. З. Кондоиди обратился к Андрею Линдемману с предложением начать преподавание в С.-Петербургской акушерской школе. Это предложение было принято, и 7 августа 1757 г. состоялось его назначение [4]. К сожалению, многие историки медицины упоминают об И. Эразмусе только как о профессоре медицинского факультета Московского университета, не освещая период работы в акушерской школе при Московском военном госпитале. Обучение состояло из теорети-

ческого курса и практических занятий. В качестве учебного пособия для акушерок были определены учебники Тебезия и шведского профессора Горна. Базой для практических занятий служил анатомический театр Московского военного госпиталя. За 20 лет в Московской акушерской школе под руководством Эразмуса, умершего в 1777 г., было подготовлено 35 повивальных бабок, из которых, однако, только 5 были русскими.

С момента учреждения акушерской школы помощник профессора И. Пагенкампф был назначен первым городовым акушером Москвы. 30 сентября 1757 г. в Москве были назначены первые городовые акушерки: старшая – Анна Магдалина Штееге (вдова служившего при Московском военном госпитале оператора Штееге) и младшая – Ненила Михайловна Петрова.

Несмотря на ограниченные возможности, акушерские школы при военных госпиталях Москвы и Петербурга принесли несомненную пользу. Сама мысль об учреждении «бабичьего дела» служит доказательством дальновидности П. З. Кондоиди, величайшего из русских медицинских администраторов. Акушерские школы при Московском и Петербургском военных госпиталях под руководством И. Эразмуса и А. Линдеммана продолжали работать до открытия Воспитательных домов в обеих столицах.

В 1764 году по плану и проекту видного государственного деятеля и просветителя И. И. Бецкого был открыт Московский Воспитательный дом с родовспомогательным заведением при нем на 20 коек. В 1771 году по его же инициативе был открыт второй в России Воспитательный дом – в Санкт-Петербурге – тоже с родовспомогательным заведением («родильным госпиталем»).

Ввиду крайнего недостатка повивальных бабок в России, И. И. Бецкий, «горячо принимавший это дело к сердцу, ознакомившись с ус-

тройством заграничных училищ для образования повивальных бабок, препроводил в Опекунский Совет» в 1781 году письмо с предложением основать при Родильных госпиталях Воспитательных домов Повивальные училища для обучения в них акушерству, «где преподаваемая теория может самою практикою утверждаться и надежно производить искусство столь спасительное роду человеческому». Подчеркивая необходимость «обучения питомиц ... как теории, так и практике повивального искусства с другими к тому частями врачевания», И. И. Бецкий писал, что «от недостатка искусных бабок и операторов, или лучше сказать, судя по весьма малому их числу в сравнении с обширностью нашего отечества, совсем за неимением оных погибало несчастных матерей и младенцев, рождающихся быть нашими согражданами» [3].

На учреждение Повивального училища в Петербурге И. И. Бецкий 29 октября 1784 года внес значительный капитал – 36115 руб. «Для окончательного устройства Петербургского Повивального Училища и преподавания в нем воспитанницам повивального искусства приглашен был из-за границы акушер Моренгейм, а из Страсбурга, Вены, Флоренции и Болоньи получены необходимые рисунки, так что в 1784 году Повивальное училище осуществилось. Первыми воспитанницами были 8 питомиц, присланных из Московского Воспитательного дома, и так как профессор Моренгейм читал лекции повивального искусства только на немецком языке, то при С.-Петербургском Воспитательном доме учрежден, для обучения этому языку, немецкий класс, из которого более способные воспитанницы поступали в последствии в Повивальное училище» [3].

В соответствии с программой обучения, профессор излагал воспитанницам теоретическую часть повивального искусства и показывал «ручные действия» на фан-

томе, а практические познания приобретались в Родильном госпитале С.-Петербургского Воспитательного дома под руководством повивальной бабки. Известно, что в 1780 году повивальной бабкой была определена Елизавета Штиль, в 1787 г. – Анна Ольдберг и Елизавета Розелиус, 1789 г. – Прасковья Триполи. «В 1786 году было произведено первое публичное испытание воспитанницам, окончившим курс повивального искусства. Они оказали весьма удовлетворительные успехи и, по получении от Медицинской Коллегии указа, определены повивальными бабками в разные губернии. Две из них определены были Ея Императорским Высочеством Великою Княгинею Мариєю Федоровною в гг. Павловск и Гатчино» [3].

Удостоенные права производить практику, повивальные бабки давали должностную присягу. [3] «Я, нижепоименованная, обращаюсь и клянусь Всемогущим моим Богом, перед Святым Его Евангелием, в том, что я должность мою, в которой я по Указу Его Императорского Величества определена, со всякой ревностью и исправностью против предписанного мне порядка данной Инструкции исправлять; к роженицам богатым и убогим, какого б чина и достоинства ни были, когда востребована буду, днем и ночью, немедленно ходить, всякую возможную прилежность и усердие им оказывать, а ни которую злоумышленным образом пропускать, ниже пренебрегать, ежели родины (роды – авт.) продолжительные будут, к муке напрасно не склонять и не принуждать, а буду с терпеливостью ожидать настоящего времени, притом же бранливых слов, клятв, пьянства, непристойных шуток, неучтивых речей и прочего, совершенно удерживаться; к выкидыванию младенца дачею проносных и изгонительных лекарств, или каким либо другим образом ни с кем, и никогда соглашаться не буду, и к тому себя употреблять ни за что не дам, ежели же случится против-

ный и опасный случай у какой либо рожаницы, то не только заблаговременно более градских повивальных бабок, но по требованию нужды Доктора и Акушера просить и к тому неотменно востребовать имею. Когда же в равномерных случаях и к другим роженицам призвана буду, то верно и прилежно к лучшему советовать буду, и ничего, что полезно, успешно и способно к рождению быть может, ни от какой либо злости, зависти, ненависти ниже других причин ради скрывать не стану; когда же я употреблена буду к таковой рожанице, о которой или по месту, где находится, или по другим обстоятельствам, никому ведомому не надлежит, и о такой рожанице не разглашать мне, и никому не сказывать; ежели же приключится странный и необыкновенный какой урод, то того ж часа Медицинскому Начальству о том доносить буду, и ежели у которой либо рожаницы имеется какое увечье, или какая иная скорбь, того всего никому объявлять не буду, а содержать буду в совершенной тайности разве одним пользующим ту особу Доктору или Лекарю, и то с осторожностью объявлять буду; сверх же сего над определенными мне ученицами прилежно смотреть буду, чтоб были поведения тихаго, трезваго, честнаго и благонравнаго жития, притом же накрепко того наблюдать стану, чтоб оныя ученицы к учению прилежно ходили и от себя их со всякою ревностью и радением обучать и к тому побуждать буду; а о неприлежающих и непотребных Медицинскому Начальству представлять истину должна; по прошествии каждого месяца во Врачебную управу неотменно должна рапортовать письменно, и без утайки имени и достоинства рожаниц, коим я в том месяце служила, и освободилась, или умерли, а ежели где уведою, что неосвидетельствованная и неопробованная от Медицинского Управления женщина бабечье дело управляет, то тотчас о том с точным доказательством доно-

силь не промину своему Начальству. В заключение же сей моей клятвы еще все вышеписанное не нарушимо сохраню, Господь Бог да поможет мне в сем и в будущем Веке спасением и благополучием и в деле звания моего успехом; буде же что нарушать буду умышленно да последует мне противная, и в том целую Слова и крест Спасителя моего. Аминь.»

С 1790 по 1797 в С.-Петербургском Воспитательном доме был «определен при Родильном Госпитале для исправления акушерской должности и пользования больных доктор и профессор повивального искусства Надворный Советник Нестор Максимович Максимович, по прозванию Амбодик. Он...чи-

тал лекции теоретического повивального искусства, как воспитанницам Воспитательного Дома, так и приходящим ученицам» [3].

В С.-Петербурге в 1797 году была открыта еще одна школа для подготовки повивальных бабок – Повивальный институт с родильным отделением «для замужних бедных рожениц». Впоследствии он сыграл значительную роль как в деле подготовки акушеров и врачей-акушеров, так и в развитии русского научного акушерства (ныне – НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН).

В 1801 г. Московская акушерская школа была переименована в Повивальный институт, которым руководил профессор В. М. Рих-

тер. В 1806 г. аналогичный институт был создан при Московском университете.

Литература

1. В. Рихтер. История медицины в России. Ч. III, - М., 1820. – 526 с.
2. Сочинения Екатерины II. Москва, «Советская Россия», 1990. «Записки», – с.153–154.
3. Столетие Родовспомогательного заведения Императорского Санкт-Петербургского Воспитательного дома. С.-Петербург, 1872.– 163 с.
4. Чистович Я. Первые акушерские школы в России. 1754–1785// – в книге «Очерки из истории русских медицинских учреждений XVIII столетия» – СПб.– Типография Я. Трея.– 1870.– С. 128–219.

К АВТОРАМ ЖУРНАЛЬНЫХ ПУБЛИКАЦИЙ

Журнал представляет собой междисциплинарное издание научно-теоретической и практической ориентации, направленное на публикацию оригинальных исследований, обзоров, лекций, рецензий по актуальным вопросам акушерства и гинекологии, имеет следующие рубрики:

«Актуальные проблемы здравоохранения», «Оригинальные исследования», «Обзоры», «Клинические лекции», «Точка зрения», «Страничка истории», «Научная информация» и др.

Ориентирован на широкий круг научной общественности и практических врачей.

В Журнале печатаются ранее не опубликованные работы по профилю Журнала.

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

СТРУКТУРА СТАТЕЙ. Рукопись должна иметь направление от учреждения, где выполнялась работа. Заглавие должно быть кратким (не более 120 знаков), точно отражающим содержание статьи. Под заглавием помещаются инициалы и фамилии авторов, затем указывается полное название учреждения, город и почтовый индекс. Перед текстом статьи помещаются резюме (до 1500 знаков) и ключевые слова (до 10). Резюме не требуется при публикации рецензий, отчетов о конференциях, информации фармацевтических фирм. В статье целесообразно соблюдать следующий порядок изложения: заглавие, авторы, учреждение, резюме, ключевые слова, введение, методика, результаты исследования, обсуждение результатов, литература, резюме на английском языке с ключевыми словами. На отдельных страницах представляются таблицы, рисунки и подписи к рисункам. В разделе «Материалы и методы» обязательно указываются сведения о статистической обработке экспериментального или клинического материала. Не допускаются сокращения слов, кроме принятых стандартов. Единицы измерения даются в соответствии с Международной системой единиц СИ. Фамилии иностранных авторов, цитируемые в тексте рукописи, приводятся в оригинальной транскрипции. На поля следует выносить номера рисунков, таблиц, особые знаки.

ОБЪЕМ РУКОПИСЕЙ.

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

ИЛЛЮСТРАЦИИ. Число рисунков не должно превышать 5. Фотоснимки должны быть отпечатаны на белой глянцевой бумаге. Их следует присылать в двух экземплярах, один из них без надписей и цифр. На обороте рисунков необходимо указать карандашом фамилию авторов и статьи. Графики должны быть изготовлены тушью или с помощью лазерного принтера. 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. Фамилии и инициалы авторов следует располагать в алфавитном порядке, сначала русского, затем латинского алфавита. Сведения, относящиеся к разным библиографическим разделам, отделяются точкой и тире. Для указания на издание, в котором опубликована данная работа, используется знак //. Информация об ответственности приводится после знака /. Названия журналов даются в стандартном сокращенном варианте.

Например:

Кулаков В. И., Адамян Л. В.

Хирургическая лапароскопия в гинекологии // Акуш. и гин.— 1995.— № 5.— С. 3–6.



Пальцев М. А., Иванов А. А. Межклеточные взаимодействия. — М., 1995.

Руководство по эндокринной гинекологии/Под ред. Е. М. Вихляевой. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2000. — 320 с.

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. Выделение подчеркиванием и прописными буквами не допускается. Рисунки, схемы, фотографии должны быть представлены в расчете на печать в черно-белом виде или уровнями серого в точечных форматах tif (TIFF), bmp, pscx

или в векторных форматах wmf, cdr (Corel Draw), ai (Adobe Illustrator), eps. При оформлении графических материалов учитывайте размеры печатного поля Журнала. Масштаб 1:1. Размер растровых (точечных) изображений в пикселах должен быть достаточным для качественной печати: например, рисунок 9×9 см содержит 1000×1000 пикселей — разрешение 300 dpi (точек на дюйм), полутон. В случае штриховой графики (черно-белое изображение без полутонов, чертеж, схема, рисунок тушью) необходимо разрешение 600 dpi (размер в пикселах удваивается) — их следует сканировать в режиме LineArt (черно-белая графика и текст) с разрешением 600 dpi в масштабе 100%. Сканирование фотографий производить в режиме GreyScale (градации серого, черно-белое фото) с разрешением 300 dpi в масштабе 100%. Допустимо использование цифровых фотографий в формате jpg размером не менее 768×1024 пиксела, степень сжатия от 5 до 10 (качество от среднего до максимального). Крайне нежелательно внедрение растро-

вой графики в векторные форматы (Corel Draw) и документы Word, PowerPoint. Прилагайте иллюстрации в виде отдельных файлов. Большие файлы принимаются на носителях ZIP 100 MB (дискеты Zip 100 мегабайт), CD-R (записываемый компакт-диск), CD-RW (перезаписываемый компакт-диск).

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. В случае если у рецензента возникают принципиальные замечания или 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.



РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ
МЕДИЦИНСКИХ НАУК
СЕВЕРО-ЗАПАДНОЕ ОТДЕЛЕНИЕ
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ИНСТИТУТ
АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ
ИМЕНИ Д. О. ОТТА
УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
(Лицензия Министерства образования
Российской Федерации
№ 24Н – 0210 от 31 марта 2000 года)

Отделение оперативной гинекологии предлагает последипломное обучение врачей акушеров-гинекологов, клинических ординаторов, аспирантов и врачей хирургических специальностей по курсу оперативной гинекологии:

- *Лапароскопия*
- *Гистероскопия*
- *Лазерные технологии*

Обучение ведется на индивидуальной основе в зависимости от исходной подготовки. По окончании обучения выдается сертификат или свидетельство о повышении квалификации государственного образца.

Иногородним предоставляется общежитие.

199034, Санкт-Петербург, В.О., Менделеевская линия, 3
тел. (812) 328-14-02

АННОТИРОВАННЫЙ ТЕМАТИЧЕСКИЙ ПЛАН ИЗДАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ (СЕРИЯ «EX LIBRIS» «ЖУРНАЛ АКУШЕРСТВА И ЖЕНСКИХ БОЛЕЗНЕЙ»)

1. Е. Ф. Кира. Бактериальный вагиноз

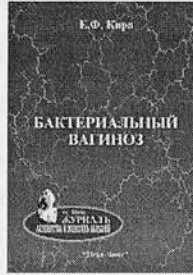
СПб.: ООО «Нева-Люкс», 2001. — 364 с.: ил. — 32, табл. — 68. ISBN 5-93602-002-9 Тираж 5000 экз.

Монография посвящена одному из наиболее распространенных инфекционных гинекологических заболеваний — бактериальному вагинозу. 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.

© Издательство Нева-Люкс

ЖУРНАЛЪ АКУШЕРСТВА И ЖЕНСКИХ БОЛЕЗНЕЙ

© Е. Ф. Кира



2. Я. В. Бохман, Е. П. Рыбин. Полинеоплазии органов репродуктивной системы

СПб., ООО «Нева-Люкс», 2001. — 240 с.: табл. — 70. ISBN 5-93602-004-5 Тираж 1000 экз.

Эта книга является первой наиболее полной отечественной работой, посвященной проблемам полинеоплазий органов репродуктивной системы.

В книге впервые установлена принадлежность более 80% полинеоплазий репродуктивной системы у женщин к одному из трех основных синдромов: гормонозависимых, вирус-зависимых и радиоиндуцированных первично множественных опухолей.

На основании 35-летнего опыта НИИ онкологии им. проф. Н. Н. Петрова, охватывающего 18800 наблюдений солитарного рака шейки и тела матки, яичников, вульвы, влагалища, молочной железы и толстой кишки, определены частота, локализация, гистоструктура, кумулятивный и относительный риск развития полинеоплазий, что представляет наибольший теоретический интерес и практическое значение.

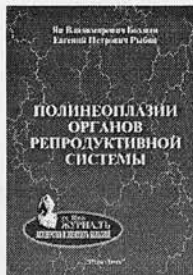
В монографии представлены практические рекомендации для врачей онкологических учреждений по более эффективной диагностике и лечению больных полинеоплазиями органов репродуктивной системы. Книга имеет непосредственную научно-практическую направленность.

Данная работа будет весьма полезна научным работникам, врачам и студентам медицинских вузов и, возможно, даст повод для размышления опытным клиницистам.

© Издательство Нева-Люкс

ЖУРНАЛЪ АКУШЕРСТВА И ЖЕНСКИХ БОЛЕЗНЕЙ

© Я. В. Бохман, Е. П. Рыбин



3. О. Н. Аржанова, Н. Г. Кошелева, Г. Л. Громыко, Т. Г. Ковалева, О. В. Тышкевич. Плацентарная недостаточность: диагностика и лечение: Учебное пособие

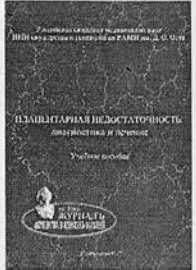
СПб.: ООО «Издательство Н-Л», 2001. — 32 с. Тираж 3000 экз.

Учебное пособие составлено по результатам работы отделения патологии беременности НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН, директор — академик РАМН, заслуженный деятель науки Российской Федерации, доктор медицинских наук профессор Э. К. Айламазян.

© Издательство Н-Л

ЖУРНАЛЪ АКУШЕРСТВА И ЖЕНСКИХ БОЛЕЗНЕЙ

© О. Н. Аржанова, Н. Г. Кошелева, Г. Л. Громыко, Т. Г. Ковалева, О. В. Тышкевич



4. А. Ф. Урманчеева, Г. Ф. Кутушева. Диагностика и лечение опухолей яичника: Пособие для врачей

СПб.: ООО «Издательство Н-Л», 2001. — 48 с. 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.

© Издательство Н-Л

ЖУРНАЛЪ АКУШЕРСТВА И ЖЕНСКИХ БОЛЕЗНЕЙ

© А. Ф. Урманчеева, Г. Ф. Кутушева



5. А. М. Савичева, М. А. Башмакова, Н. Г. Кошелева, О. Н. Аржанова, Е. В. Омелянюк, К. В. Шалено, Е. В. Шипицина, М. Г. Чхартишвили. Хламидийная инфекция в акушерстве и гинекологии (диагностика, клиника, лечение): Методическое пособие

СПб.: ООО «Издательство Н-Л», 2002. — 48 с. Тираж 3000 экз.

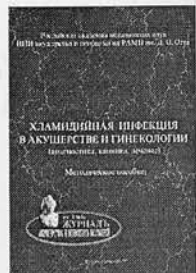
Методические рекомендации подготовлены под редакцией академика РАМН, заслуженного деятеля науки, д.м.н., профессора Э. К. Айламазяна.

Предназначено для врачей акушеров-гинекологов, дерматовенерологов, сотрудников микробиологических лабораторий, студентов медицинских вузов.

© Издательство Н-Л

ЖУРНАЛЪ АКУШЕРСТВА И ЖЕНСКИХ БОЛЕЗНЕЙ

© А. М. Савичева, М. А. Башмакова, Н. Г. Кошелева, О. Н. Аржанова, Е. В. Омелянюк, К. В. Шалено, Е. В. Шипицина, М. Г. Чхартишвили



6. Подготовка пациентов и порядок проведения экстракорпорального оплодотворения. Ведение ранних сроков беременности после ЭКО: Методические рекомендации
 СПб.: ООО «Издательство Н-Л», 2001. — 23 с. 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.

Под редакцией академика РАМН з.д.н. РФ профессора Э. К. Айламазян.



© Издательство Н-Л

ЖУРНАЛЪ АКУШЕРСТВА И ЖЕНСКИХ БОЛЕЗНЕЙ

© ААГ СПб и Ленинградской области

7. В. П. Баскаков, Ю. В. Цвелев, Е. Ф. Кира.

Эндометриоидная болезнь

В монографии на основании многолетнего изучения и клинического опыта изложено обобщенное представление об эндометриозе и эндометриоидной болезни как о системном заболевании женского организма.

Основное внимание уделено современным возможностям диагностики с учетом семиотики и синдромного проявления заболевания, особенностям хирургического, консервативного и комбинированного лечения эндометриоидной болезни в зависимости от возраста больных, распространения процесса, онкологических аспектов заболевания. Приведены алгоритмы и стандарты обследования и терапии больных с различной локализацией эндометриоза. Отдельная глава посвящена послеоперационному восстановительному лечению и реабилитации. Эти сведения должны способствовать внедрению в практику эффективных методов диагностики и лечения, и отказу от тех, которые являются бесполезными и вредными.

Книга предназначена для акушеров-гинекологов, хирургов, онкологов, семейных врачей.

© Издательство Н-Л

ЖУРНАЛЪ АКУШЕРСТВА И ЖЕНСКИХ БОЛЕЗНЕЙ

© В. П. Баскаков, Ю. В. Цвелев, Е. Ф. Кира



8. Э. К. Айламазян.

Неотложная помощь при экстремальных состояниях в акушерской практике. 3-е издание, испр. и доп.

Авторы — академик РАМН, профессор, директор НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН, зав. кафедрой акушерства и гинекологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И. П. Павлова Э. К. Айламазян, а также другие сотрудники этой кафедры.

В руководстве рассмотрены вопросы современной диагностики и неотложной терапии при угрожающих состояниях в акушерстве. Представлены современные сведения об этиологии, патогенезе и основ-



ных 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.

© Издательство Н-Л

ЖУРНАЛЪ АКУШЕРСТВА И ЖЕНСКИХ БОЛЕЗНЕЙ

© Э. К. Айламазян

Книги можно приобрести:

1. СПб.: Дом книги: Невский пр., 28, тел. 318-64-79;
2. СПб.: Магазин № 31 «Гиппократ»: ул. Ленина, д. 20, — и его киоски в НИИ АГ им. Д. О. Отта РАМН (Менделеевская линия, д. 3)
3. СПб.: Книжный киоск СПБМАПО: Кирочная ул., д. 41, тел. 277-30-98;
4. СПб.: Книжный киоск издательства: Автовская ул., д. 17 (5 этаж, код 249), тел. 184-97-50 (51);
5. Москва: «ЦентрКнига»: ул. 2-я Фрезерная, д. 14, тел. 170-00-73, 171-45-66, факс 171-13-60, 179-99-42;
6. Москва: Дом медицинской книги: Комсомольский пр., д. 25, тел. 245-39-33;
7. Москва: «Гэотар-Медицина»: ул. Ф. Энгельса, д. 46, тел. 265-54-80;
8. Воронеж: «Светлана»: пр. Революции, д. 33, тел. 55-45-07;
9. Екатеринбург: Дом книги: ул. А. Валека, д. 12, тел. 59-48-98, 59-42-00, факс 59-44-84;
10. Екатеринбург: Книжный магазин № 14: ул. Челюскинцев, д. 23, тел. 53-24-89;
11. Екатеринбург: «Медицинская и юридическая книга»: ул. Малышева, д. 60, тел. 51-57-08;
12. Калининград: «Пресса»: ул. Полковника Иванникова, д. 3А, тел. 53-66-97;
13. Кемерово: «Книга»: пр. Ленина, д. 125, тел. 55-96-88;
14. Краснодар: Дом книги: ул. Красная, д. 43, тел. 62-35-04;
15. Нижний Новгород: Магазин № 24 «Знание»: Пр. Ленина, д. 3, тел. 42-65-89;
16. Новгород: Дом книги: ул. Советская, д. 14, тел. 44-22-92, 44-22-73, факс 44-63-93;
17. Новосибирск: «Топ-книга»: ул. К. Либкнехта, д. 125, тел. 36-10-26, 36-10-27;
18. Омск: «Омск-книга»: ул. Бударина, д. 3Б, тел. 23-50-92;
19. Самара: «Арсенал»: ул. Советской армии, д. 167, тел. 33-28-37;
20. Саратов: «Читающий Саратов-плюс»: ул. Московская, д. 157, тел. 50-91-60, факс 51-87-62
21. Самара: «Метида»: ул. Юных пионеров, д. 146, тел. 59-15-52, 92-49-88, 54-05-94;
22. Смоленск: «Смоленсккнига»: ул. Б. Советская, д. 12/1, тел. 3-07-63;
23. Уфа: «Азия»: ул. Зенцова, д. 70, тел. 50-39-00;
24. Череповец: «Череповецкнига»: ул. Победы, д. 73, тел. 55-52-80, 55-14-27.

ПОДПИСНОЙ КУПОН

серия «Ex libris» «Журнал акушерства и женских болезней»

Ф.И.О. _____

Место работы _____

Адрес работы (почтовый индекс, адрес) _____

Рабочий телефон (код города, номер) _____

Прошу оформить подписку на следующие издания:

Название	Цена руб.	Кол-во экз.
Бактериальный вагиноз <i>Кира Е.Ф.</i>	150	
Полинеоплазии органов репродуктивной системы <i>Бохман Я. В., Рыбин Е. П.</i>	140	
Плацентарная недостаточность: диагностика и лечение: Учебное пособие <i>Аржанова О. Н., Кошелева Н. Г., Громыко Г. Л., Ковалева Т. Г., Тышкевич О. В.</i>	33	
Диагностика и лечение опухолей яичника: Пособие для врачей <i>Урманчиева А. Ф., Кутушева Г. Ф.</i>	33	
Хламидийная инфекция в акушерстве и гинекологии (диагностика, клиника, лечение): Методическое пособие <i>Савичева А. М., Башмакова М. А., Кошелева Н. Г., Аржанова О. Н., Омелянюк Е. В., Шалепо К. В., Шипицина Е. В., Чхртишвили М. Г.</i>	33	
Подготовка пациентов и порядок проведения экстракорпорального оплодотворения. Ведение ранних сроков беременности после ЭКО: Методические рекомендации <i>Корсак В. С., Исакова Э. В., Каменецкий Б. А., Кирсанов А. А.</i>	33	
Эндометриозная болезнь <i>Баскаков В. П., Цвелев Ю. В., Кира Е. Ф.</i>	220	
Неотложная помощь при экстремальных состояниях в акушерской практике. 3-е издание, исправл. и доп. <i>Айламазян Э. К.</i>	130	

Оплата заказа произведена почтовым переводом № _____ от _____ на сумму (прописью) _____

Копию документа об оплате прилагаю.

Порядок подписки на книги

серии «Ex libris» «Журнал акушерства и женских болезней»

1. Переведите в адрес редакции «Журнала акушерства и женских болезней» соответствующую сумму почтовым переводом:

198152, Санкт-Петербург, Автовская, ул., 17 (офис 5А)

ООО «Издательство Н-Л»

Назначение перевода: **Подписка на книги серии «Ex libris» «Журнал акушерства и женских болезней»**

(Буровой М.В.)

2. Заполните купон и вместе с квитанцией почтового перевода перешлите в адрес редакции.

3. Для подписчиков в странах СНГ только по системе наложенного платежа.

Отдел распространения: (812) 184-97-51(50) e-mail: nl@n-l.ru

«Журнал акушерства и женских болезней»
198152, Санкт-Петербург,
Автовская ул., 17, (офис 5А)
Телефон/факс: (812) 184-97-51 (50)
E-mail:nl@n-l.ru
http://www.jowd.ru



ПОДПИСНОЙ КУПОН

Прошу оформить подписку на «Журнал акушерства и женских болезней»
на 2002 год

Количество экземпляров _____

Ф.И.О. _____

Организация (место работы, учебы) _____

Почтовый адрес _____

Телефон _____ факс _____ e-mail _____

Сумма (прописью) _____

К купону прилагается квитанция почтового перевода № _____ от _____

На сумму _____

Порядок подписки на 2002 год

1. Переведите в адрес редакции «Журнала акушерства и женских болезней» соответствующую сумму почтовым переводом:

198152, Санкт-Петербург, Автовская, ул., 17 (офис 5А)

ООО «Издательство Н-Л»

Назначение перевода: Подписка на «Журнал акушерства и женских болезней»
(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» (Объединенный каталог). Индекс издания 38497.
4. **Стоимость подписки на 2002 год (4 номера) через редакцию**
 - 40 \$ США для иностранных подписчиков (дальнее зарубежье)
 - 288 рублей для индивидуальных подписчиков РФ и СНГ.
 - 320 рублей для организаций РФ и СНГ.

**ЖУРНАЛЪ
АКУШЕРСТВА И ЖЕНСКИХЪ БОЛЕЗНЕЙ**