

ISSN 1684-0461

ЖУРНАЛЪ АКУШЕРСТВА И ЖЕНСКИХЪ БОЛѢЗНЕЙ

ВЫПУСК 4

ТОМ LI



2002

Уважаемые коллеги!

30 октября 2002 года в клинике акушерства и гинекологии Военно-медицинской академии состоялось подготовительное заседание во главе с членом правления Ассоциации акушеров-гинекологов Санкт-Петербурга профессором Цвелевым Ю. В. по организации секции гинекологов-эндоскопистов Ассоциации акушеров-гинекологов Санкт-Петербурга и Ленинградской области. На заседании приняты программа и план работы секции, избраны председатель (д.м.н. Беженарь В. Ф.), правление (к.м.н. Попов Э. Н., Цивьян Б. Л., д.м.н. Берлев Н. В., к.м.н. Жемчужина Т. Ю.) и ответственный секретарь (к.м.н. Рухляда Н. Н.).

28 ноября 2002 года в здании кафедры акушерства и гинекологии ВМА состоялось первое научное заседание секции, посвященное проблеме внематочной беременности в оперативной лапароскопии. Секция гинекологов-эндоскопистов Санкт-Петербурга является добровольным общественным объединением, созданным на основе общности интересов, действующим на территории Санкт-Петербурга и Ленинградской области. Деятельность ее сплочена под знаменем науки и проникнута общим интересом, энтузиазмом и единомыслием. Секция осуществляет свою работу в рамках деятельности Ассоциации акушеров-гинекологов Санкт-Петербурга и Ленинградской области.

Целью создания секции является: содействие развитию эндоскопии в акушерско-гинекологической науке и практике, в первую очередь лечебно-диагностического процесса, содействие правовой, профессиональной и социальной защите своих членов, совершенствование знаний специалистов в области гинекологической эндоскопии и оперативной гинекологии, обеспечение современной информацией по охране здоровья матери и ребенка.

Предметом деятельности секции является:

- организация и проведение заседаний Ассоциации акушеров-гинекологов Санкт-Петербурга и Ленинградской области по актуальным вопросам гинекологической эндоскопии;

- проведение заседаний секции по наиболее актуальным вопросам гинекологической эндоскопии и оперативной гинекологии;

- проведение конференций, выставок, симпозиумов, семинаров, циклов лекций, а также участие в проведении съездов по наиболее актуальным вопросам и проблемам гинекологической эндоскопии и оперативной гинекологии;

- проведение клинических разборов по наиболее интересным и сложным клиническим наблюдениям в области оперативной эндоскопии и гинекологии;

- содействие организации курсов повышения квалификации врачей и научных работников по актуальным вопросам гинекологической эндоскопии, участие в подготовке и проведении мастер-классов ведущих специалистов России и мира по гинекологической эндоскопии;

- содействие проведению показных операций (с возможностью «on-line» трансляции) ведущими специалистами по эндоскопической гинекологии при наиболее тяжелых и показательных клинических случаях;

- участие в создании и функционировании интернет-странички Ассоциации с целью распространения актуальной и современной информации по наиболее актуальным вопросам гинекологической эндоскопии, а также различных гинекологических эндоскопических ассоциаций, конференций, симпозиумов и т.д.;

- участие в формировании программ, учебных планов и экспертизе качества подготовки кадров своего профиля;

- поддержание и развитие сотрудничества с аналогичными отечественными и зарубежными научными обществами и ассоциациями, развитие профессиональных связей с научной общественностью, специалистами зарубежных стран.

На первых этапах работы секции число ее членов составило 26 человек, на 4 заседаниях сделано 10 научных сообщений по вопросам неотложной хирургии, органосберегающих технологий в эндоскопической гинекологии, а также по медицинским и юри-

дическим аспектам осложнений лапароскопии. Среди них своей научной новизной и оригинальностью методик отличались сообщения Э. Н. Попова «Внутриматочная хирургия», А. В. Борисова «Эндохирургия в лечении миомы матки», В. Ф. Беженаря «Роль лапароскопии в решении проблемы «острого живота» в гинекологии», Б. Л. Цивьяна «Современные аспекты диагностики и лечения внематочной беременности», А. В. Дячука «Консервативная миомэктомия — дискуссионные вопросы» и др. В работе заседаний секции наряду с профессорами Санкт-Петербурга Г. А. Савицким, Д. А. Ницури, Ю. В. Цвелевым активное и неформальное участие принимают практические гинекологи-эндоскописты города, обсуждая каждодневные и актуальные проблемы оперативной гинекологии, делясь опытом и открыто обсуждая ошибки, набираясь опыта, общаясь и поддерживая друг друга. На заседаниях секции сложилась особая обстановка — откровенного общения, товарищества и взаимопонимания, инициативы и живого творческого интереса.

В рамках сотрудничества между Ассоциацией акушеров-гинекологов Санкт-Петербурга и Ленинградской области и Университетом Клермон-Феррана (Франция) секцией организована возможность повышения квалификации и обучения гинекологов-эндоскопистов Северо-Запада России в Международном Центре эндоскопической хирургии (CICE) в Клермон-Ферране.

Полную информацию о деятельности секции Вы и Ваши коллеги могут получить:

- почтой по адресу: 194175, Санкт-Петербург, Клиническая ул., 4, кафедра акушерства и гинекологии ВМА;

- факсом: (812) 329-7145;

- по сети интернет: отправить свой запрос электронной почтой по адресу nl@n-l.ru, или bez-vitaly@yandex.ru



4 Краткие аннотации основных материалов (на англ. языке)

Рецензируемый
научно-практический журнал,
основан в 1887 году
в Санкт-Петербурге
ISSN 1560-4780
Z.akus.zen.bolezni. (1887)

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
наук
ISSN 1684-0461
Z.akus.zen.bolezni. (1997, Print)

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

ТОМ LI
ВЫПУСК 4
Санкт-Петербург
2002



ЖУРНАЛЬ
АКУШЕРСТВА И ЖЕНСКИХ БОЛЕЗНЕЙ

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

**В. Е. РАДЗИНСКИЙ, Е. М. ДЕМИДОВА, М. Ю. БАЗОВАЯ,
И. М. ОРДИЯНЦ**

8 Эффективность раннего мониторинга гестационного процесса у женщин с риском невынашивания беременности

В. С. КОРСАК, О. Н. АРЖАНОВА, Ю. Л. ГРОМЫКО, Э. В. ИСАКОВА

13 Невынашивание беременности после преодоления бесплодия методами вспомогательных репродуктивных технологий

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Г. Б. МАЛЬГИНА

15 Роль психоэмоционального стресса в период гестации в формировании акушерской и перинатальной патологии

А. В. ГАГАРИНА, Н. Г. ПАВЛОВА, Т. К. КАЩЕЕВА

22 Гемодинамические параметры в функциональной системе «мать-плацента-плод» у женщин, имевших повышенные уровни альфа-фетопротеина (АФП) и хориогонического гонадотропина (ХГ) во втором триместре беременности

Е. В. УТКИН

27 Анатомическое обоснование внутрикостного метода введения лекарственных препаратов при акушерско-гинекологической патологии

Е. В. БАХИДЗЕ, О. Ф. ЧЕПИК, А. Т. ВОЛКОВА, С. Я. МАКСИМОВ

32 Лечение рака эндометрия с сохранением фертильности: анализ данных литературы и собственных исследований

М. Г. ГАЗАЗЯН, О. С. ХУЦИШВИЛИ, Т. С. ИВАНОВА, И. С. ЛУНЕВА

38 Возможности улучшения диагностики хронического эндометрита

К. В. ГОРДОН, О. Ш. КУРТАЕВ, Т. В. МЕЛЬНИКОВА

43 Значение хронобиологических факторов при санаторно-курортном лечении гинекологических больных

**Л. А. КОЛОМИЕЦ, О. Н. ЧУРУКСАЕВА, Л. Н. УРАЗОВА,
Н. В. СЕВОСТЬЯНОВА**

48 Кольпоскопические особенности цервикальной онкотропной папилломавирусной (HPV) инфекции у больных с различной патологией шейки матки

А. Б. ИЛЬИН, Е. В. МАЛАХОВА

52 Лечение доброкачественных гиперпластических процессов маточных желез у больных с генитальным эндометриозом

**В. И. ЦИРКИН, М. Л. САЗАНОВА, С. А. ДВОРЯНСКИЙ,
С. В. ХЛЫБОВА**

55 Выявление гистаминосенсибилизирующей активности сыворотки пуповинной крови в экспериментах с кольцевыми сегментами артерий и вены пуповины и полосками миометрия беременных женщин

С. А. СЕЛЬКОВ, Г. Н. ВЕДЕНЕЕВА, И. А. БАСКАКОВА, С.-Р. ВАУР

Определение репродуктивной фазы папилломавирусной инфекции в алгоритме наблюдения пациентов с цервикальной дисплазией

Л. П. КОВРИЖИНА, Л. Г. ТУМИЛОВИЧ, Р. А. НЕРСЕСЯН

Дюфастон в коррекции предменструального синдрома

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

Л. Н. НОВИКОВА, А. Е. ТАРАСКИНА

Лабораторная диагностика урогенитальной микоплазменной колонизации и инфекции

ОБЗОРЫ

В. М. ПРОКОПЕНКО

Селеносодержащие белки и беременность

Е. В. ШИПИЦЫНА, А. М. САВИЧЕВА

*Устойчивость *Chlamydia trachomatis* к антибиотикам*

СТРАНИЧКА ИСТОРИИ

Ю. В. ЦВЕЛЕВ, П. В. ЛЯТОШИНСКАЯ

Эволюция аборта — «от можжевельника до мифепристона»

УКАЗАТЕЛЬ

Систематизированный порядковый указатель статей, опубликованных в «ЖУРНАЛЕ АКУШЕРСТВА И ЖЕНСКИХ БОЛЕЗНЕЙ» (том LI, 2002 год)

Алфавитный именной указатель (том LI, 2002 год)

ВЫ СПРАШИВАЕТЕ

К авторам журнальных публикаций

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

академик РАМН з.д.н. РФ
профессор **Э. К. АЙЛАМАЗЯН** (гл. редактор)
профессор **М. А. РЕПИНА** (зам. гл. редактора)
профессор **Ю. В. ЦВЕЛЕВ** (зам. гл. редактора)
д. 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**
профессор **Е. Ф. КИРА**
чл.-корр. РАМН,
профессор **В. И. КРАСНОПОЛЬСКИЙ**
академик РАМН, профессор **В. И. КУЛАКОВ**
з.д.н. РФ, профессор **В. В. ПОТИН**
академик РАМН, профессор **Г. М. САВЕЛЬЕВА**
профессор **Г. А. САВИЦКИЙ**
профессор **М. А. ТАРАСОВА**

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Абашин В. Г. (Петербург)
Абрамченко В. В. (Петербург)
Аржанова О. Н. (Петербург)
Баранов А. И. (Архангельск)
Константинова Н. Н. (Петербург)
Костючек Д. Ф. (Петербург)
Ниаури Д. А. (Петербург)
Новиков Б. Н. (Петербург)
Омельянюк Е. В. (Петербург)
Радзинский В. Е. (Москва)
Павлова Н. Г. (Петербург)
Савичева А. М. (Петербург)
Сельков С. А. (Петербург)
Серов В. Н. (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. Макарского**
Корректор **О. Д. Камнева**
Переводчик **Л. В. Киревичева**
Отдел рекламы и распространения **М. В. Бурова**
(812) 184-9750, (812) 184-9751

АДРЕС РЕДАКЦИИ

198152 Санкт-Петербург,
Автовская ул., 17, офис 5А
Контактные телефоны:
Главный редактор: (812) 328-1402
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 **ЖУРНАЛЬ АКУШЕРСТВА И ЖЕНСКИХ БОЛЕЗНЕЙ**® обязательна.

Индексация
по каталогу «Роспечать» 38497
© ООО «Издательство Н-Л»

В. Е. РАДЗИНСКИЙ,
Е. М. ДЕМИДОВА, М. Ю. БАЗОВАЯ,
И. М. ОРДИЯНЦ

Кафедра акушерства и гинекологии РУДН,
медицинский факультет,
Москва

ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАННЕГО МОНИТОРИНГА ГЕСТАЦИОННОГО ПРОЦЕССА У ЖЕНЩИН С РИСКОМ НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Работа посвящена оптимизации диспансерного наблюдения в ранние сроки гестации женщин со спорадическими выкидышами в анамнезе, определению прогностической значимости ультразвуковых доплерометрических критериев, ферментативной активности лизосом плазмы крови и цитохимического коэффициента (СЦК) сегментоядерных лейкоцитов у беременных с отягощенным акушерским анамнезом (ОАА).

Всего было обследовано 137 беременных женщин, из них 98 — на ранних сроках гестации (от 7 до 14 недель). Полученные результаты показывают, что метаболическая коррекция и нормализация микробиоценоза влагалища и цервикального канала в первом триместре беременности являются патогенетически обоснованными, способствуют нормальному течению последующих сроков гестации и снижению частоты повторных репродуктивных потерь у женщин с невынашиванием беременности (НБ) в анамнезе.

Вопросы, связанные с изучением медико-демографических процессов, особенно касающиеся воспроизводства и состояния здоровья населения, всегда находились в числе наиболее актуальных. Снижение перинатальной смертности и заболеваемости остается актуальной научно-практической проблемой в акушерстве. Достижение прогресса в этой области невозможно без использования точных и безопасных способов пренатальной диагностики [13].

Современные технологии функциональной и лабораторной диагностики позволяют проводить дифференцированную оценку течения беременности в зависимости от сроков гестации, а широко внедренный лабораторный мониторинг гестационного процесса должен способствовать снижению перинатальной заболеваемости и смертности [5, 6, 15]. Но несмотря на значимость внедренных в практическое акушерство методов пренатальной диагностики (УЗИ, доплерометрия и других), до настоящего времени нет ни одного метода диагностики состояния плода настолько совершенного, чтобы дать достоверно позитивный эффект [3, 4].

В настоящее время в связи с отсутствием единых критериев комплексной оценки течения беременности на ранних сроках и значимости этой оценки для последующего развития гестационного процесса, большое внимание уделяется изучению возможных проблем первого триместра. Нарушения в процессе ранней геста-

ции могут приводить к нарушению нормального течения всей беременности и явиться причиной перинатальной патологии (в том числе самопроизвольного прерывания беременности) [1, 8, 10].

Анализ данных официальной статистики свидетельствует о неудовлетворительном состоянии репродуктивного здоровья граждан Российской Федерации. Состояние здоровья беременных имеет неблагоприятную динамику. В последние годы почти в 3 раза выросла частота анемий, в 2 раза — заболеваний мочеполовой сферы, в 1,5 раза — системы кровообращения.

Свидетельствами неблагополучия в этой области являются данные о реализации репродуктивной функции женщины: ухудшение состояния здоровья беременных, что в значительной мере определяет высокий процент перинатальных потерь. Только 25% первородящих являются первобеременными, то есть у 75% женщин акушерский анамнез отягощен искусственными абортными или самопроизвольным прерыванием беременности, что, несомненно, нарушает репродуктивную функцию женщин. Но популяционным данным в России каждая пятая желанная беременность прервалась самопроизвольно (МЗ РФ, 1999). Проблема аборта национальная проблема России (из 10 беременностей 7 завершаются искусственными абортными и только 3 — родами). Высокий уровень осложнений после искусственных абортов (острые и хронические



заболевания гениталий, бесплодие, эндокринные нарушения, невынашивание беременности (НБ) ухудшает репродуктивное здоровье.

В связи с этим большой практический интерес приобретает вопрос диспансеризации на ранних сроках гестации беременных групп высокого риска по повторным репродуктивным потерям.

Цель исследования

Улучшить исходы беременности и родов у женщин с НБ в анамнезе путем оптимизации тактики ведения женщин группы риска по НБ в условиях женской консультации.

Для выполнения поставленной цели были сформулированы следующие задачи исследования: оценить состояние репродуктивного здоровья женщин группы риска НБ, разработать комплекс мероприятий по профилактике повторных репродуктивных потерь у беременных с НБ в анамнезе на ранних сроках гестации и оценить его эффективность.

Материалы и методы исследования

В работе представлены результаты обследования пациенток с НБ в анамнезе. В исследование включено 137 женщин (108 — основные группы, из них 69 пациенток в первом триместре беременности и 39 — во втором, 29 — контрольная группа).

Помимо общеклинических данных проанализированы специальные методы исследования.

Общеклинические исследования включали сбор анамнестических данных, изучение соматической и гинекологической заболеваемости, репродуктивного здоровья, антропометрическое обследование. При сборе анамнеза (дополнительно к общепринятой методике) использовали анкетирование пациенток для более глубокого изучения акушерского анамнеза и выявления факторов риска осложнений беременности.

Начиная с самых ранних сроков беременности, а точнее с мо-

мента первичного обращения в женскую консультацию, всем женщинам с ОАА проводилась метаболическая терапия, направленная на профилактику развития ПН, а также (при показаниях) коррекция биоценоза родовых путей.

Ультразвуковое сканирование и определение маточно-плацентарного кровотока проводилось на ранних сроках гестации (с 7 до 14 недель). Исследование осуществляли с помощью прибора «Medison SonoAce 8800» (Южная Корея), снабженного доплерометрическим блоком пульсовой волны. Исследование состояло в изучении пульсационного индекса (ПИ) маточных артерий (МА).

Исследование лизосомальной активности ферментов: β -D-глюкуронидазы (GLU) и N-ацетил- β -D-глюкозаминидазы (ACE) в плазме крови проводили колориметрически, по скорости освобождения фенолфталеина из субстрата фенолфталеин-глюкуронида и 4-нитрофенола из субстрата 4-нитрофенил-M-ацетил- β -D-глюкозаминида (по общепринятой методике Сяткина С. П. и Фролова В. А., 1987).

Изучение функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов по результатам лизосомально-катионного теста (ЛКТ), предложенного Пигаревским В. Е. (1979, 1988), обеспечивающего суммарное цитохимическое выявление катионных белков (КБ) в нейтрофильных гранулоцитах.

Бактериоскопическое и бактериологическое исследование проводили по общепринятой методике. Биоценоз родовых путей рассматривали в соответствии с классификацией, предложенной О. Ировцем, М. Петру, И. Малекон (1947). С помощью метода ПЦР выявляли урогенитальную инфекцию.

Полученные результаты исследования обработаны статистически. Для создания базы данных и обработки статистического ма-

териала использовался персональный компьютер IBM PC; в качестве основного программного обеспечения выбран пакет модулей для статистической обработки данных STATISTICA® 5,0 for Windows. Результаты исследования считались достоверными при значениях $p < 0,05$.

Результаты исследования

Изучение клинико-анамнестических данных в группах женщин с самопроизвольным прекращением гестации в анамнезе (ОАА) по сравнению с контрольной группой были сопоставимы по следующим параметрам: началу половой жизни, менархе, регулярности менструального цикла, семейному положению, профессиональной занятости, осложненному течению беременности и родов, перинатальной патологии, по частоте и структуре экстрагенитальных заболеваний.

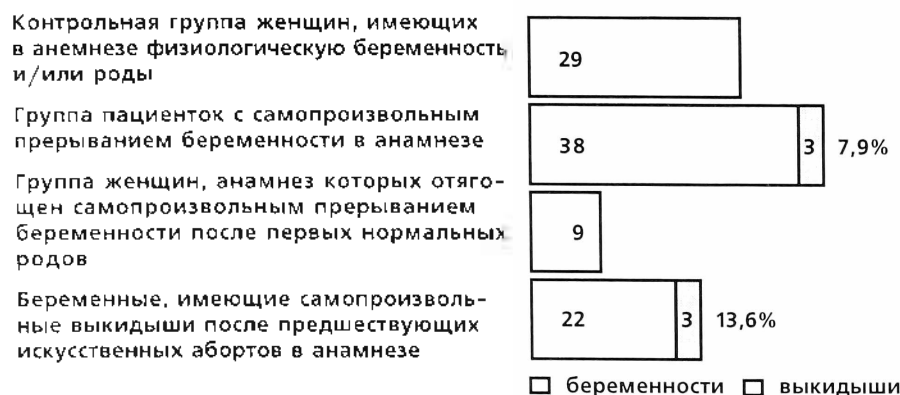
Однако было выявлено много достоверных различий в группах женщин с НБ в анамнезе и контрольной группой, которые могли отрицательно влиять на процесс настоящей гестации.

Так, возраст всех женщин с НБ в анамнезе был старше в среднем на шесть лет и составил $29,1 \pm 5,2$ года.

Удельный вес гинекологических заболеваний среди обследованных женщин, в анамнезе которых самопроизвольный выкидыш был после предшествующего медицинского аборта, составил 100%. Наиболее часто в структуре гинекологических заболеваний у беременных с НБ в анамнезе встречались воспалительные заболевания гениталий и доброкачественные заболевания шейки матки. Сочетанная гинекологическая патология в данных группах была выявлена более чем в половине случаев (61,7%).

Репродуктивное здоровье обследованных женщин имеет некоторые особенности: с увеличением паритета снижалось количество соматически здоровых женщин. У пациенток, имеющих в анамнезе

Рис.1. Перинатальные потери настоящей беременности, абс (%)



выкидыши после искусственного аборта, выявлена наиболее высокая частота гинекологической и экстрагенитальной патологии. Структура наиболее часто встречающихся экстрагенитальных заболеваний у женщин с НБ в анамнезе представлена следующим образом: анемия (58,1%), НЦД по гипотоническому типу (33,9%), хронический пиелонефрит (25,8%). Вышеперечисленные заболевания могут отрицательно влиять на процесс НБ [9, 14, 17]. Высокую частоту эутиреоидного зоба и ожирение у женщин с НБ в анамнезе можно рассматривать как одну из причин развития метаболических нарушений, отрицательно влияющих на течение гестационного процесса.

Практически в два раза чаще по сравнению с контрольной группой были выявлены осложнения в течение беременности в группе пациенток с НБ в анамнезе. Следует подчеркнуть, что у беременных с невынашиванием после искусственного аборта угроза прерывания на ранних сроках и угроза преждевременных родов составила 81,8% и 47,4% соответственно.

В то же время искусственное прерывание беременности в этой группе женщин было основным методом «планирования» рождаемости несмотря на высокий риск возникновения гинекологических заболеваний после искусственного аборта.

Настоящая беременность самопроизвольно прерывалась у каждой седьмой пациентки, уже име-

ющей в анамнезе выкидыши после предшествующего искусственного аборта и у каждой тринадцатой после самопроизвольного выкидыша без предшествующего искусственного аборта (рис. 1).

Ведущее место в структуре осложнений течения родов у женщин с ОАА принадлежало аномалиям родовой деятельности, что явилось показанием для проведения экстренного родоразрешения путем операции кесарева сечения (8,0%). У каждой восьмой родильницы с НБ в анамнезе проводилась операция ручного обследования стенок полости матки, что в 1,5 раза чаще по сравнению с контрольной группой. Таким образом, полученные нами данные подтверждают исследования авторов, что женщины со спорадическими выкидышами в анамнезе должны быть отнесены в группу риска по развитию перинатальной патологии.

В целях исследования нами было проведено изучение маточно-плацентарного кровотока, активности лизосомальных ферментов плазмы, защитной функции нейтрофильных гранулоцитов (НГ), особенностей микробиотенза родовых путей на ранних сроках гестации (7–14 недель) у этой группы беременных.

Для изучения характера кровотока в маточных артериях в динамике первого триместра беременности проведено динамическое доплерометрическое исследование кровотока в них в сроке от 7 до 14 недель. У пациенток конт-

рольной группы НИ МА в среднем составил $1,13 \pm 0,21$, а у женщин с НБ в анамнезе он был $1,15 \pm 0,46$. Таким образом, у женщин с НБ в анамнезе при угрозе выкидыша в первом триместре гестации нами не было выявлено явных изменений органичного кровотока. В то же время у этих беременных могут иметь место нарушения кровотока на локальном уровне (подхориальные сосуды) [2].

В результате проведенного исследования выявлено снижение активности АСЕ ($2,094 \pm 0,302$) по сравнению с контрольной группой ($2,452 \pm 0,549$) и снижение ЛКТ НГ у женщин с НБ в анамнезе. Полученные данные согласуются с результатами других исследователей и могут служить неспецифическим тестом диагностики и прогноза развития НИ на ранних сроках беременности [7, 11, 12, 16].

Исследование микробиотенов урогенитального тракта у наблюдаемых женщин позволило установить, что нормоценоз был выявлен только у одной трети беременных с НБ в анамнезе. Наиболее часто у этой группы беременных выявляли mixed (вирусно бактериальную) коинтаминацию влагалища и цервикального канала: ЦМВ, ВПГ, условно-патогенные микроорганизмы, микроаэрофилы, грибы и у 12% — хламидии. В контрольной группе беременных частота нормоценозов достигала 50%. Среди возбудителей вульвовагинальной инфекции преобладали условно-патогенные микроорганизмы (облигатные и факультативные анаэробы) и грибы рода *Candida*.

На основании полученных результатов обследования женщин с угрозой выкидыша в первом триместре и НБ в анамнезе, выявления высокой частоты метаболических нарушений и вульвовагинальных инфекций, был предложен алгоритм обследования этого контингента женщин в условиях женской консультации, а также предложена система лечебных мероприятий этио-

Рис. 2. Алгоритм обследования и лечения женщин с НБ в анамнезе

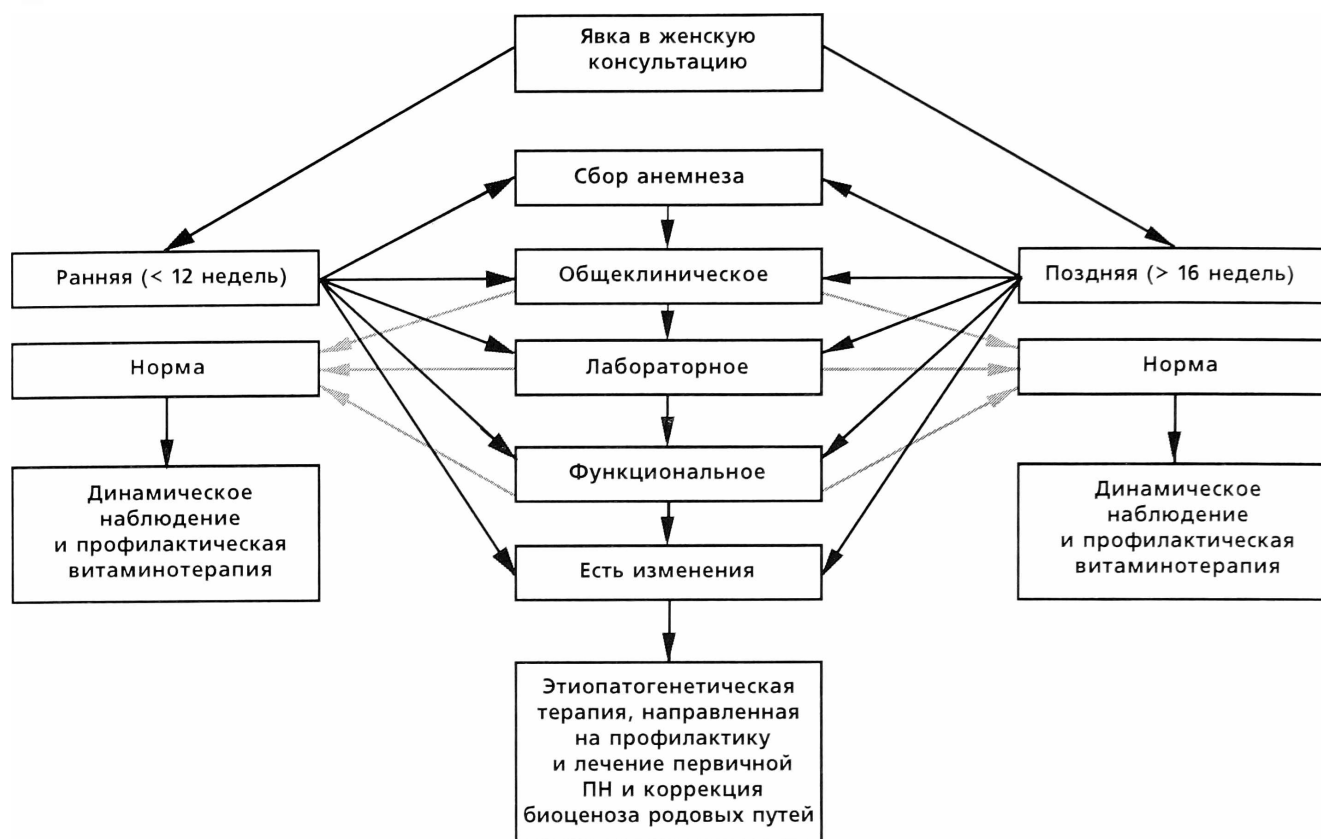


Рис. 3. Оценка эффективности метаболической коррекции и нормализации биоценоза родовых путей в зависимости от срока начала лечения



тропных и патогенетически обоснованных (в первом триместре беременности).

Алгоритм обследования включает (рис. 2):

- раннюю диспансеризацию беременных с НБ в анамнезе;
- УЗИ и доплерометрическое исследование маточно-плацентарного (хориального) кровотока в первом триместре беременности;
- исследование лизосомальной активности ферментов плазмы

крови и нейтрофильных гранулоцитов;

– микробиологическое и вирусологическое исследование микробиотопов влагалища и цервикального канала.

Комплекс лечебных мероприятий на ранних сроках гестации состоит из метаболической терапии:

- стимуляторов биосинтеза белка, средств защиты мембран и увеличения АТФ в клетке, ин-

дукторов апоптоза [сумма токоферолов (витамин Е 400 МЕ), актовегин, эссенциале, хофитол)];

– средств, улучшающих реологические свойства крови [дезагреганты (аспирин, актовегин, курантил, трентал) и метилксантины (эуфиллин, но-шпа, папаверин)];

– назначения прогестинов (дюфастон – длительное курсовое лечение);

-- фитоседативные средства (пустырник и валериана); и этио-

патогенетически обоснованной коррекции микробиоценоза влагалища и цервикального канала:

— на I этапе [(бетадиновые свечи до 12 недель гестации, после 12 — этиотропное антибактериальное лечение (метронидазол, тимафуцин, макролиды)];

— на II — концентрация лакто- и бифидофлоры перорально (лакто- плюс бифидумбактерин, флоралдофил).

Сравнительная оценка результатов клинического и лабораторного обследования женщин с НБ в анамнезе показала следующее. Беременные, получавшие патогенетически обоснованную метаболическую терапию и коррекцию патологических микроценозов в первом триместре, имели самопроизвольное прерывание настоящей беременности в 1,5 раза реже по сравнению с женщинами, вставшими на учет по беременности в ЖК после 16 недель беременности. Повторные репродуктивные потери в вышеуказанных группах составили 8,7% и 12,8% соответственно. Это убедительно свидетельствует о необходимости раннего и адекватного мониторинга гестационного процесса у женщин группы риска НБ.

Таким образом, разработанные нами алгоритм обследования и применение патогенетически обоснованных лечебных мероприятий на ранних сроках гестации (первый триместр беременности) у женщин с НБ в анамнезе позволили снизить количество повторных репродуктивных потерь (рис. 3):

— в 1,5 раза по сравнению с беременными, поздно вставшими на учет по беременности (после 16 недель) и

— в 2 раза — по сравнению с популяционными данными за 1999 год.

Литература

1. Дубинина Н. Н. Морфо-функциональная характеристика желточного эпителия при гемохориальной плацентации: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1996. — 25 с.
2. Духина Т. А. Ультразвуковая доплерометрия в динамике первого триместра беременности: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2001. — 138 с.
3. Зарубина Е. Н. Прогнозирование перинатальных исходов и выбор метода родоразрешения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1995. — 42 с.
4. Кривчик Г. В. Пути совершенствования диспансеризации беременных высокого перинатального риска: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Омск, 1996. — 20 с.
5. Кулаков В. И. Диагностическое значение кардиомониторинга у женщин с угрозой развития дистресса плода // Акуш. и гин. — 1994. — № 4. — С. 25–28.
6. Кулаков В. И., Алексеева М. Л., Бахарев В. А. Лабораторный мониторинг гестационного процесса // Проблемы репродукции. — 1995. — № 3. — С. 77–81.
7. Мазинг Ю. А. Результаты применения лизосомально-катионного теста в клинической практике // Клиническая морфология нейтрофильных гранулоцитов. — Л., 1988. — С. 102–112.
8. Милованов А. П. Патология системы мать-плацента-плод (руководство для врачей). — М., 1999. — 448 с.
9. Мурашко Л. Е., Бадоева Ф. С., Асымбекова Г. У. Перинатальные исходы при ХПН // Акуш. и гин. — 1996. — № 4. — С. 43–45.
10. Панина О. Б., Бугеренко Е. Ю., Сичинава Л. Г. Развитие эмбриона (плода) и оболочек плодного яйца в первом триместре беременности по данным эхографии // Вестник Российской ассоциации акушер-гинекологов. 1998. — № 2. — С. 59–65.
11. Пигаревский В. Е. Новое в клинико-морфологической оценке функционального состояния нейтрофильных гранулоцитов // Клиническая морфология нейтрофильных гранулоцитов. Л., 1988. — С. 3–11.
12. Пигаревский В. Е. Зернистые лейкоциты и их свойства // М., 1978. — 127 с.
13. Сидорова И. С., Полуденцов Д. Ю. Состояние новорожденных в зависимости от пренатальных показателей фетоплацентарной системы и маточно-плацентарного кровотока // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 1995. — Т. 40. — № 4. — С. 14–18.
14. Солдатова Г. Г. Система реабилитации и диспансерного наблюдения за беременными и подростками Локтевского района // Материалы Краевой итоговой научно-практической конференции по акушерству и гинекологии.: Тез. докл. — Барнаул, 1997. — С. 91–94.
15. Федоров М. В., Котов Ю. Б., Лукашенко С. Ю. Опыт использования математических методов при мониторинге беременности и состояния плода // Вестник Российской ассоциации акушеров и гинекологов. — 1995. — № 2. — С. 46–52.
16. Фролов В. М., Германов В. Т., Журавлева Н. В. и соав. Материнство и детство // 1992. — № 2–3. — С. 34–35.
17. Johnson-J. M., Wilson-R. D., Singer-J. et al. Technical factors in early amniocentesis predict adverse outcome. Results of the Canadian Early (EA) versus Mid-trimester (MA) Amniocentesis Trial // Prenat-Diagn. — 1999. — Vol. 19, N 8. — P. 732–738.

НЕВЫНАШИВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ ПОСЛЕ ПРЕОДОЛЕНИЯ БЕСПЛОДИЯ МЕТОДАМИ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

Невынашивание представляет серьезную проблему беременностей, наступивших в результате преодоления бесплодия методами вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [1]. Общая частота потерь из-за выкидышей различных сроков и неразвивающихся беременностей достигает 30–35%. В целях оптимизации исходов беременностей, наступивших в результате ВРТ, нами была разработана специальная программа, включающая мероприятия, которые проводятся на различных этапах, в том числе и на этапе подготовки к ВРТ.

В соответствии с этой программой все женщины в период подготовки к процедуре проходят полное клинико-лабораторное обследование, включающее консультацию терапевта, а при наличии показаний — других специалистов (эндокринолога, окулиста и др.) с целью выявления и коррекции сопутствующих заболеваний, которые могут оказать неблагоприятное влияние на течение беременности и родов.

Для выявления патологических аутоиммунных процессов проводится определение в сыворотке крови антиспермальных антител, антифосфолипидных антител (к кардиолипину и фосфатидилсерину), антител к хорионическому гонадотропину (ХГ), по показаниям — антиовариальных антител и антител к тиреоглобулину и микросомальной фракции.

Углубленное бактериологическое обследование включает: определение антител классов IgG и IgM к цитомегаловирусу, вирусу герпеса, токсоплазме, IgG и IgA — антител к хламидиям, исследова-

ние мазков на степень частоты, хламидии, микоплазмы, уреоплазмы и условно-патогенную микрофлору. Эти исследования повторяются во II–III триместре беременности.

Ультразвуковое исследование проводится в сроки 3–4 недели (установление диагноза беременности и определение локализации плодного яйца) и 6–8 недель (диагностика многоплодной беременности).

Обследование на наследственные болезни и врожденные пороки развития осуществляется в несколько этапов: определение диаметра межворотничкового пространства у плода при сроке 11–13 недель, определение уровня α -фетопротеина и ХГ в сыворотке крови при сроке 15–16 недель, углубленное УЗИ плода в 20–22 недели. При выявлении отклонений от нормальных показателей беременная направляется на консультацию генетика для решения вопроса о проведении пренатальной диагностики.

Важным моментом является своевременное выявление многоплодной беременности (тройня, четверня) и проведение редукции числа плодов. Оптимальные сроки проведения редукции — 9–11 недель беременности. Необходимыми условиями для выполнения данного инвазивного вмешательства являются: нормальная картина биоценоза влагалищного мазка и отсутствие лейкоцитоза в клиническом анализе крови.

Объем и продолжительность поддерживающей гормонотерапии, которая начинается обычно после аспирации ооцитов и продолжается после установления диагноза

беременности, варьирует в зависимости от формы бесплодия, характера сопутствующей гинекологической и эндокринной патологии, возраста беременной. Для поддержания функции желтого тела используется утрожестан — в среднем 400 мг в сутки или дюфастон — по 30 мг/сут до срока 12–16 недель. При отсутствии признаков синдрома гиперстимуляции яичников применяется препарат ХГ (прегнил, профази) в дозе 500–1500 ЕД 1–2 раза в неделю до срока 12 недель. По показаниям для коррекции сопутствующих эндокринных расстройств назначаются глюкокортикоиды, тиреостропные средства; терапия гестагенами продолжается до срока 20–24 недели. При выявлении истмико-цервикальной недостаточности проводится ее хирургическая коррекция.

В случае выявления симптомов угрозы прерывания беременности лечение проводится в стационаре. При наличии кровянистых выделений из половых путей и УЗИ-признаков частичной отслойки хориона назначается этинилэстрадиол в дозе 50–150 мкг/сут с постепенным снижением дозы пре-

парата и его отменой к концу I триместра. В составе комплексной терапии угрозы прерывания также применяются антиоксиданты, растительные адаптогены и седативные средства, витамины, физиотерапевтические методы лечения, проводится индивидуальная психотерапия.

У женщин с нарушением функции печени и обменно-эндокринными расстройствами рекомендуется использовать гепатопротекторы — гепабене, хофитол и др.

Вопрос о способах коррекции аутоиммунных нарушений решается совместно с иммунологом. Лечение проводится курсами и включает применение глюкокортикоидов, системную энзимотерапию, эфферентные методы лечения, терапию отмытыми алогенными лимфоцитами. При выявлении антифосфолипидных антител назначаются антиагреганты — мини-дозы аспирина или курантила длительно, начиная с ранних сроков беременности. В составе комплексной терапии антифосфолипидного синдрома используется фраксипарин.

При наличии маркеров активации вирусной инфекции во II триместре беременности терапия

дополняется инфузиями иммуноглобулина — по 25 мл через день № 3.

Основными мероприятиями по предупреждению невынашивания мы считаем профилактику и раннюю диагностику плацентарной недостаточности (ПН), особенно при многоплодной беременности. С этой целью проводится динамическое УЗИ плаценты, фетометрия и доплерометрия кровотока в маточных артериях, артерии пуповины, магистральных сосудах плода, оценка венозного кровотока. Лечебно-профилактические мероприятия включают рациональную гормонотерапию в I–II триместрах, санацию очагов генитальной и экстрагенитальной инфекции, использование витаминов, препаратов магния магнеВ₆ и магнерота, β-адренормиметиков, антиагрегантов, актовегина, профилактику венозной недостаточности.

Нами проанализированы результаты ведения беременных по описанному выше алгоритму, у которых бесплодие было преодолено с помощью ВРТ (ЭКО и ЭКО + ИКСИ) в период 1999–2000 гг. в Международном Центре Репродуктивной Медицины.

Средний возраст наблюдавшихся женщин составил 34 ± 2,3 года (от 23 до 46 лет), длительность бесплодия — 5,3 ± 2,7 лет (от 2 до 19 лет). Первичным бесплодием страдали 47% женщин, вторичным — 53%. Трубно-перитонеальный фактор бесплодия был установлен у 52% женщин, эндокринный — у 9,5%, эндометриоз как причина бесплодия — у 6,5%, сочетание нескольких факторов имело место у 29% женщин; иммунологический фактор был выявлен в 1,2% случаев, мужской фактор — в 1,8%.

Как видно из таблицы, из 294 беременностей у 74% женщин наступила беременность одним плодом, у 26% — многоплодная беременность (двойни у 58 женщин (19,7%), тройни — у 15-ти (5,3%), четверни — у 3-х (1%). У 14 беременных (18,4%) в сроке

Таблица

Исходы беременностей		
Исходы беременностей N=294	Одно- плодная беременность n=218	Много- плодная беременность n=76
Роды, из них: срочные преждевременные	172 147 25	50 17 33
Эктопическая беременность	2	2 (гетеро- топические)
Прерывание беременности по медицинским показаниям	2	1
Неразвивающаяся беременность	12	0
Редукция числа плодов до 2-х		14
Спонтанная редукция числа плодов до одного		8
Самостоятельный выкидыш, из них: в I триместре беременности во II триместре беременности	36 34 2	9 0 9

9–11 недель произведена редукция числа плодов до двух, у трех из них беременность прервалась в сроки 17–22 недели, у остальных завершилась родами. Спонтанная редукция плодов и дальнейшее развитие одноплодной беременности отмечено у 8-ми женщин (10,5%), 6 из них были родоразрешены, у 2-х произошел выкидыш (в сроки 12,5 и 18 недель). У 4-х женщин (1,36%) наступила эктопическая беременность: в двух случаях — трубная, в двух — гетеротопическая (сочетание маточной и трубной, маточной и шеечной). В этих случаях после редукции эктопически расположенной беременности маточные беременности удалось доносить до доношенного срока. Таким образом, в результате спонтанной редукции и лечения гетеротопических беременностей количество прогрессирующих одноплодных беременностей увеличилось на 10, и 6 из них завершились родами.

У 2-х женщин (1%) беременность была прервана по медицинским показаниям в связи с развитием токсического гепатита в I и II триместрах.

Невынашивание имело место у 57 женщин (19,4%). Неразвивающаяся беременность диагностирована у 12-ти женщин (4,1%), причём все из них имели одноплодную беременность. В 9 случаях развития беременности остановилось в ранние сроки — до 6 недель, у 3-х женщин, страдающих эндокринными формами бесплодия — соответственно в сроки 8, 10 и 11,5 недель.

Самостоятельный выкидыш произошел у 45 женщин (15,3%). При одноплодной беременности ее прерывание происходило в основном в I триместре. Все случаи прерывания беременности при многоплодии произошли в сроки

16–24 недели. Из них у 33,3% беременность прервалась через 6–8 недель после проведения инвазивного вмешательства — редукции числа плодов.

Преждевременные роды произошли у 58 женщин (19,7%), в том числе — у 8,5% беременных одним плодом и 11,2% — при многоплодии. Средние сроки преждевременных родов при одноплодной беременности составили $35,7 \pm 1,1$ недель, при многоплодной — $33,4 \pm 1,7$ недель.

Из факторов, которые могли способствовать преждевременному прерыванию беременности, наиболее часто отмечались следующие: урогенитальная инфекция (кольпит, цервицит, генитальный хламидиоз, бактериурия) — у 58% женщин; непосредственно предшествующие прерыванию беременности ОРВИ с повышением температуры (11,5%), острая пневмония (5,8%), обострение хронического пиелонефрита (5,6%), постинъекционные абсцессы (2,2%). Проявления плацентарной недостаточности и синдром задержки развития плода имели место у 17,8% женщин с преждевременным прерыванием беременности. При многоплодной беременности к факторам, способствующим невынашиванию, особенно следует отнести диссоциацию в развитии плодов, многоводие одного из плодов, а также клинически выраженные симптомы венозной недостаточности.

Проведенный анализ показал, что неблагоприятному исходу беременности в группе женщин, у которых бесплодие было преодолено с помощью ЭКО и ЭКО + ИКСИ, способствует целый рядотягощающих факторов:

- поздний репродуктивный возраст женщин;
- длительное бесплодие;

- отягощенный гинекологический анамнез;
- наличие сопутствующих заболеваний;
- вирусная и бактериальная инфекция;
- сопутствующая аутоиммунная патология;
- многоплодие.

Проведенный нами ранее анализ результатов вынашивания беременности в аналогичной группе женщин, но не получавших помощь по указанной выше программе, показал, что родами заканчивается менее 60%, наступивших в результате ВРТ беременностей [2].

Учитывая наш опыт, высокую частоту сочетания причин, обуславливающих невынашивание после преодоления бесплодия методами ВРТ, можно заключить, что больным, которым предстоит ЭКО или ЭКО + ИКСИ, показано комплексное обследование и соответствующее лечение, направленные на выявление и устранение возможных причин преждевременного прерывания беременности как на этапе подготовки к лечению процедуре, так и после наступления беременности.

Литература

1. Вспомогательные репродуктивные технологии в Европе в 1997 году. Данные регистров европейских стран, собранные Европейским Обществом Репродукции Человека и Эмбриологии (ESHRE) // Проблемы репродукции. — 2001. — № 4. — С. 6–13.
2. Корсак В. С., Аржанова О. Н., Жаворонкова Н. В., Пайкачева Ю. М. Проблемы вынашивания беременности после экстракорпорального оплодотворения // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. — Июль 1997. — № 2. — С. 52–55.

Г. Б. МАЛЬГИНА

Уральский научно-исследовательский
институт охраны материнства
и младенчества МЗ РФ,
г. Екатеринбург**РОЛЬ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТРЕССА
В ПЕРИОД ГЕСТАЦИИ В ФОРМИРОВАНИИ
АКУШЕРСКОЙ И ПЕРИНАТАЛЬНОЙ
ПАТОЛОГИИ****Проведено комплексное
исследование перинатальной
патологии при остром
и хроническом
психоэмоциональном стрессе
в период гестации.****Введение**

Социально-экономические проблемы последних десятилетий оказали отрицательное влияние на здоровье матерей и детей [1, 6, 8, 9]. Острота и актуальность исследований проблемы психоэмоционального стресса непрерывно доказываются самой жизнью. Локальные войны, природные катаклизмы, обострение международного терроризма, техногенные катастрофы, семейные кризисы, психотравмирующие потери — все это приводит к острому психоэмоциональному стрессу. Факторами, вызывающими хронический психоэмоциональный стресс у населения, становятся профессиональные, семейные, социально-экономические [2, 3, 12, 13, 14].

Беременные женщины являются наиболее уязвимой частью социума, испытывающей психоэмоциональный стресс [4, 5, 11]. Однако оценка роли психоэмоционального стресса в формировании акушерских и перинатальных осложнений нуждается в дальнейшем уточнении.

Материалы исследования

Было проведено комплексное двухэтапное исследование. На первом этапе проводилось ретроспективное изучение историй беременности, родов, новорожденных от пациенток, проживавших в зоне разрушений и перенесших острый психоэмоциональный стресс во время крупной техногенной катастрофы, произошедшей 4 октября 1988 г. в г. Свердловске (ныне — Екатеринбург). Всего на момент катастрофы в зоне по-

ражения проживало 792 беременных женщины, из числа которых 651 женщина были обследованы и родоразрешены в условиях ГУ НИИ ОММ; они составили основную группу 1. В качестве контрольной группы 1 была выбрана группа женщин (N=664), проживавших в том же районе г. Свердловска и родоразрешенных в 1986–87 годах, т. е. за год до катастрофы.

В процессе исследования основная группа 1 была разделена на восемь подгрупп в зависимости от срока беременности в момент стрессового воздействия. Численность подгрупп была от 49 женщин в наименьшей, до 108 женщин — в наибольшей. Подбор контроля осуществлялся методом сравнимых пар [10] по специально разработанной компьютерной программе (автор — Маслов В. П.) на основании 36 параметров (возраст, паритет, социальные характеристики, акушерско-гинекологический и соматический анамнез).

На втором этапе работы было проведено проспективное исследование популяции беременных женщин крупного промышленного центра. На основании комплексного психодиагностического скрининга обследовано 454 беременных женщины, из них выделены основная группа 2 (женщины со стрессом) и контрольная группа 2 (беременные без стресса). В зависимости от выявленных психологических изменений основная группа 2 была разделена на две подгруппы: стресс 1 тип и стресс 2 тип.

Методы исследования

Всем беременным проводилось общее клиническое обследование



по стандарту перинатального центра и применялся комплекс психологических методик, включавший клиническое интервьюирование или анкетирование для выявления источников психологического стресса и ряд психологических тестов, объединенных в двухэтапную программу [7]. В соответствии с ней применялись следующие методики: исследование уровня нервно-психического напряжения (НПН), личностной (ЛТ) и реактивной тревожности (РТ), метод цветочных выборов (МЦВ); углубленное многофакторное исследование личности (СМИЛ ... МИНИ-МУЛЬТ), проективная методика «несуществующее животное» (НЖ). Статистическая обработка проводи-

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

Результаты исследования и их обсуждение

Изучение клинических особенностей течения беременности, исходов беременности, состояния плода и новорожденного в динамике после острого психоэмоционального воздействия при экстремальной ситуации, проведенное путем ретроспективного анализа позволило исследовать относительный риск (ОР) и отноше-

ние шансов (ОШ) формирования перинатальных осложнений после перенесенного стресса. При этом установлено, что ОР и ОШ перинатальных осложнений имеют зависимость от срока беременности в момент стрессового воздействия (табл. 1).

Корреляционный анализ развития различных видов акушерской и перинатальной патологии в зависимости от сроков беременности в момент стрессового воздействия свидетельствует, что наиболее значимые и достоверные изменения относительного риска отмечены для угрозы прерывания беременности ($r = -0,92, p < 0,05$), преждевременных родов ($r = -0,87, p < 0,05$),...

Таблица 1

Относительный риск и отношение шансов перинатальных осложнений в зависимости от срока беременности в момент острого психоэмоционального стресса

Осложнения беременности и родов	Срок беременности в момент стресса (нед)															
	Менее 10 n = 92		10–14 n = 49		15–19 N = 51		20–23 n = 70		24–27 n = 102		28–32 n = 99		33–36 n = 108		Более 37 n = 80	
	ОР	ОШ	ОР	ОШ	ОР	ОШ	ОР	ОШ	ОР	ОШ	ОР	ОШ	ОР	ОШ	ОР	ОШ
Угроза прерывания	2,7	11,7	2,6	3,9	1,6	2,3	1,2	1,3	1,4	1,6	1,4	1,7	0,6	0,7	—	—
Гестоз средней и тяжелой степени	5,0	5,3	7,0	8,0	1,0	1,0	10	11,0	6,0	6,3	3,0	3,1	1,0	1,0	0,3	0,3
Аномалии расположения плаценты	2,2	2,2	—	—	1,2	1,2	1,3	1,3	4,0	4,1	2,0	2,1	—	—	0,4	0,3
Преждевременная отслойка плаценты	0,7	0,7	0,5	0,5	3,0	3,1	1,3	1,4	2,0	2,1	1,5	1,5	0,8	0,7	0,5	0,5
Интимное прикрепление плаценты	2,0	2,1	3,0	3,1	3,0	3,1	5,0	5,3	4,0	4,3	0,7	0,7	2,7	2,8	4,0	4,2
Синдром задержки развития плода	3,0	3,2	1,0	1,0	2,0	2,2	3,3	3,7	2,2	2,3	1,0	1,0	1,0	1,0	0,7	0,7
Гипоксия плода	3,2	3,8	6,5	8,5	2,2	2,5	3,0	3,3	5,8	7,7	5,4	7,1	4,9	6,6	3,8	4,4
Преждевременные роды	8,0	9,7	5,0	5,1	2,5	2,9	1,1	1,1	1,6	1,7	2,3	2,4	0,6	0,5	—	—
Перенашивание беременности	0,8	0,8	0,7	0,7	1,0	1,0	0,7	0,7	2,0	2,1	7,0	7,5	2,6	2,8	2,5	2,7
I слабость родовой деятельности	2,0	2,1	1,5	1,7	0,3	0,3	0,7	0,7	1,1	1,1	4,3	4,8	0,5	0,5	0,4	0,4
II слабость родовой деятельности	0,9	0,9	0,5	0,5	1,0	1,0	1,0	1,0	0,5	0,5	3,0	3,1	7,0	7,4	7,0	7,6
Кровотечения	2,0	2,1	2,6	2,8	1,0	1,0	1,3	1,4	2,8	3,0	1,4	1,4	1,4	1,4	2,7	2,9

Достоверная средняя обратная корреляционная связь выявлена между сроками беременности при стрессе и гестозами средней и тяжелой степени ($r = -0,77$, $p < 0,05$), формированием синдрома задержки развития плода ($r = -0,58$, $p < 0,05$).

Слабые обратные корреляционные связи выявлены между сроками беременности в момент острого стресса и предлежанием плаценты, гестозами легкой степени. Отрицательный характер корреляционной связи свидетельствует о том, что чем меньше срок беременности в момент стресса, тем выше риск перечисленных осложнений.

При этом выявлена слабая прямая корреляционная связь между перенашиванием беременности и сроком в момент стресса ($r = 0,54$, $p < 0,05$), сильная прямая корреляционная связь между развитием вторичной слабости родовой деятельности и сроком беременности при экстремальной ситуации ($r = 0,84$, $p < 0,05$), что свидетельствует о нарушениях формирования родовой доминанты при остром стрессе на заключительных этапах беременности.

Не выявлено связи между сроком беременности в момент острого психоэмоционального стресса и гипоксией плода. Это свидетельствует о том, что гипоксия плода имеет высокий ОР и ОШ при стрессе в любом сроке гестации,

то есть, внутриутробный плод уязвим для материнского стресса. Не выявлено корреляций между сроками в момент стресса и акушерскими кровотечениями, первичной слабостью родовой деятельности. Выявленные нами закономерности согласуются с мнением различных авторов [4, 11].

На втором этапе работы установлено, что 45,95 % всех беременных крупного промышленного центра вынашивают беременность в условиях хронического психоэмоционального стресса. При этом по данным психологических тестов выявлено два типа психологических реакций беременных женщин на стрессорные факторы (рисунок). У 62,7% женщин с повышением показателей психологических тестов — первый тип (стресс декомпенсированный). У остальных (37,7%) беременных с близкими к норме или сниженными показателями тестов и маркерами хронического стресса — второй тип (стресс субкомпенсированный). Установлено, что тип психологических реакций на стрессорные факторы зависит от исходной психологической адаптивности, уровня психологической ригидности женщин.

При хроническом психоэмоциональном стрессе в период беременности отмечены различные клинические проявления осложнений беременности, зависящие от типа психологических реакций на стресс (табл. 2). При декомпен-

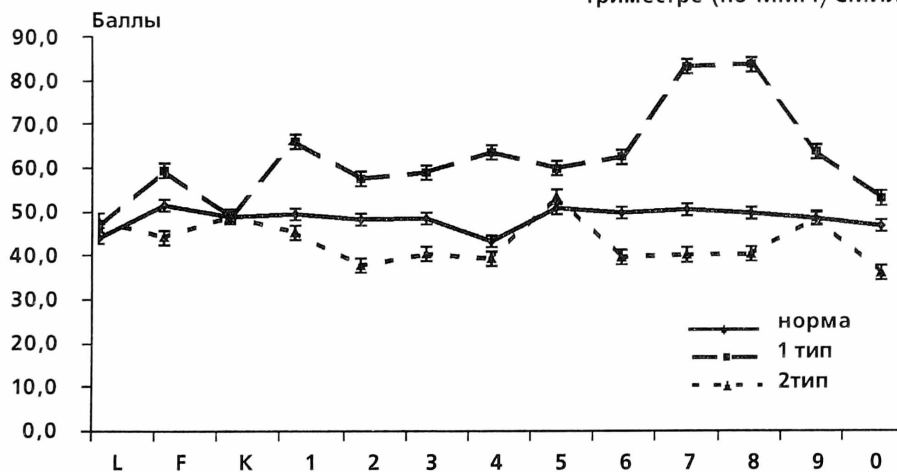
сированном типе психологических реакций отмечено более «бурное» и затяжное течение токсикозов первой половины беременности, высокая частота угрозы прерывания (67%). Угроза прерывания принимала перманентный характер при втором (субкомпенсированном) типе психологического реагирования в 13,5% случаев, а при первом (декомпенсированном) типе психологического реагирования на стресс — в 29% случаев, что достоверно чаще, чем в контроле (10%, $p < 0,05$).

Характерно раннее формирование хронической фетоплацентарной недостаточности (ХФПН), не зависящее от типа психологических реакций на стресс. ХФПН выявлялась у беременных с первым типом реагирования на стресс в 79,1%, со вторым типом в 75% (против 58% в контроле). Имеются существенные различия в степени тяжести данной патологии. Так, если у беременных без маркеров стресса де- и субкомпенсированные формы плацентарной недостаточности не выявлялись, то у женщин основной группы 2 к третьему триместру тяжелые формы хронической фетоплацентарной недостаточности сформировались при первом типе психологических реакций в 21,9%, при втором типе — в 8,3%. В группе женщин с хроническим стрессом во время беременности среднетяжелые и тяжелые формы гестозов отмечались в 4–6 раз чаще, чем у женщин без стресса.

В целом, частота невынашивания беременности при первом типе психологического реагирования на стресс 23,3%, при втором типе 16,6%, у беременных без маркеров стресса частота невынашивания беременности 2%.

Как видно из табл. 3, средний срок родоразрешения в обеих подгруппах основной группы 2 достоверно отличается от контроля в сторону уменьшения. Общая продолжительность родового акта у женщин с хроническим психоэмоциональным стрессом выше, чем в контроле: в основном это

Рисунок. Графическое изображение усредненного личностного профиля у беременных с хроническим психоэмоциональным стрессом в третьем триместре (по ММП/СМИЛ)



Особенности течения беременности в зависимости от типов психологического реагирования на хронический стресс (%Q ± q)

Осложнения беременности	Группы беременных					
	Контроль		Стресс, 1 тип		Стресс, 2 тип	
	N	Q ± q (%)	N	Q ± q (%)	N	Q ± q (%)
Первый триместр беременности	50		106		52	
Угроза прерывания	20	40,0 ± 6,9	49	46,2 ± 4,8	34	65,4 ± 6,6**
Кольпит	1	2,0 ± 1,9	9	8,5 ± 2,7*	3	5,8 ± 3,2
ИЦД	1	2 ± 1,97	6	5,6 ± 2,2**	—	—
Без осложнений	11	22,0 ± 5,8	19	17,9 ± 3,7	9	17,3 ± 5,2
Второй триместр беременности	50		103		52	
Перманентная угроза прерывания	5	10,0 ± 3	30	29,1 ± 4,5*	7	13,5 ± 4,6**
ХФНН	10	20 ± 4	43	41,7 ± 4,9*	19	36,5 ± 6,7*
Предлежание, отслойка плаценты	—	—	11	10,7 ± 3*	3	5,8 ± 3,2
СЗРН	—	—	8	7,8 ± 2,6*	1	1,92 ± 1,9
О-гестоз	11	22 ± 4,2	26	25,2 ± 4,3	14	26,9 ± 6,1
ОПГ-гестоз	1	2 ± 1,4	9	8,7 ± 2,8*	7	13,5 ± 4,7*
Пиелонефрит	2	4,0 ± 1,9	13	12,6 ± 3,3*	7	13,5 ± 4,7
ОРЗ	8	16,0 ± 3,7	35	33,98 ± 4,7*	5	9,6 ± 4,1**
Без осложнений	6	12,0 ± 3,3	1	0,97 ± 0,96*	3	5,8 ± 3,2
Третий триместр беременности	50		96		48	
Угроза преждевременных родов	12	24,0 ± 6,0	54	56,3 ± 5,1*	28	58,3 ± 7,1*
ХФНН всего	29	58,0 ± 7	76	79,1 ± 4,1*	36	75 ± 6,2
ХФНН суб- и декомпенсированные формы	—	—	21	21,9 ± 4,2*	4	8,3 ± 4**
Синдром задержки развития плода	1	2 ± 1,97	12	12,5 ± 3,4*	4	8,3 ± 4
Патология амниона	7	14 ± 4,9	27	28,1 ± 4,6*	5	10,4 ± 4,4**
ОПГ-гестозы	9	18 ± 5,4	29	30,2 ± 4,6*	13	27,0 ± 6,4
Преэклампсия	—	—	2	2,1 ± 1,5	2	4,1 ± 2,9
Пиелонефрит	2	4,0 ± 2,8	12	12,5 ± 3,4*	12	25 ± 6,3*
Без осложнений	4	8,0 ± 3,8	—	—*	—	—*

* Разница статистически достоверна между контролем и подгруппами основной группы ($p < 0,05$)

** Разница статистически достоверна между подгруппами основной группы ($p < 0,05$)

происходило за счет удлинения периода раскрытия, что особенно характерно для беременных со вторым типом реагирования на стресс, хотя в целом частота инволюции родовой деятельности при хроническом стрессе достоверно от контроля не отличалась. Отмечается повышение по сравнению с контролем среднего объема кровопотери в подгруппах основной группы 2, особенно при

втором типе реагирования. Кроме вышеперечисленных, у женщин с хроническим психоэмоциональным стрессом чаще регистрировались такие серьезные осложнения, как преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, что говорит о тяжести плацентарной недостаточности, об этом же свидетельствует и более частое выявление дефектов последа при его осмотре.

Все особенности течения беременности, осложнения родового акта у беременных, перенесших психологический стресс в период беременности, безусловно, отразились на здоровье новорожденных (табл. 4). Так, средняя масса новорожденных детей у беременных с хроническим психоэмоциональным стрессом, также как и средняя длина новорожденных достоверно ниже, чем у женщин без

Особенности родового акта в зависимости от типов психологического реагирования на хронический стресс

Особенности родоразрешения	Группы беременных					
	Контроль (n=50)		Стресс, 1 тип (n=92)		Стресс, 2 тип (n=44)	
	n	Q ± q (%)	n	Q ± q (%)	N	Q ± q (%)
Средний срок родоразрешения (нед)	50	39,2 ± 0,1	92	37,5 ± 0,2*	44	38,5 ± 0,3* **
Преждевременное излитие околоплодных вод	3	6,7 ± 3,7	19	25,3 ± 5,0*	6	21,4 ± 7,8
Продолжительность безводного промежутка (мин)	45	298,3 ± 28,7	73	573,0 ± 81,9*	27	372,2 ± 45,1
Продолжительность родов (мин)	44	359,2 ± 20,1	70	395,9 ± 20,8	24	455,8 ± 42,9*
Средний объем кровопотери в родах (мл)	50	254,0 ± 27,5	92	357,1 ± 30,6*	44	480,7 ± 40,8* **
Кесарево сечение плановое	5	10 ± 3,0	17	18,5 ± 4,0	13	29,5 ± 4,5*
Кесарево сечение экстренное	2	4,0 ± 1,9	7	7,6 ± 2,8	7	15,9 ± 3,6
Преждевременная отслойка плаценты	—	—	10	13,33 ± 3,9*	2	5,4 ± 3,7
Длительный безводный промежуток	1	2,2 ± 1,6	11	14,7 ± 4,1*	4	10,8 ± 5,1
Аномалии родовой деятельности	—	—	3	4 ± 2,3	2	5,4 ± 3,7

* Разница статистически достоверна между контролем и подгруппами основной группы (p < 0,05)

** Разница статистически достоверна между подгруппами основной группы (p < 0,05)

Таблица 4

Общие сведения о родившихся новорожденных

Общие сведения о новорожденных	Группы беременных					
	Контроль (n=50)		Стресс, 1 тип (n=97)		Стресс, 2 тип (n=44)	
	N	Q ± q(%), M ± m	N	Q ± q(%), M ± m	N	Q ± q(%), M ± m
Масса тела новорожденных (г)	50	3559,3 ± 61,5	97	3016,8 ± 61,6*	44	3234,0 ± 70,1* **
Рост новорожденного (см)	50	52,0 ± 0,3	97	49,5 ± 0,38*	44	50,7 ± 0,35* **
Оценка по Апгар на 1 мин (баллы)	50	7,4 ± 0,1	92	6,5 ± 0,1*	44	6,4 ± 0,1*
Переведены в детскую клинику (% к общ. числу)	8	15,7 ± 5,1	38	39,2 ± 5,0*	22	50,0 ± 7,5*
Здоров	19	37,3 ± 6,8	3	3,1 ± 1,8*	1	2,3 ± 2,2*
Недоношенность	1	1,96 ± 1,94	21	21,6 ± 4,2*	4	9,1 ± 4,3**
Физиологическая незрелость	3	5,9 ± 3,3	21	21,6 ± 4,2*	4	9,1 ± 4,3**
Гипербилирубинемия	5	9,8 ± 4,2	24	24,7 ± 4,4*	10	22,7 ± 6,3
Внутриутробная инфекция	1	1,96 ± 1,94	21	21,6 ± 4,2*	10	22,7 ± 6,3*
Острая гипоксия	1	1,96 ± 1,94	—	—	—	—
Хрон. гипоксия легкой степени	10	19,6 ± 5,6	10	10,3 ± 3,1	4	9,1 ± 4,3
Хрон. гипоксия средней тяжести	1	1,96 ± 1,94	11	11,3 ± 3,2	2	4,5 ± 3,1
Хрон. гипоксия тяжелой степени	—	—	3	3,1 ± 1,8	—	—
Сочет. гипоксия легкой степени	6	11,8 ± 4,5	18	18,6 ± 3,9	18	40,9 ± 7,4* *
Сочет. гипоксия средней тяжести	3	5,9 ± 3,2	35	36,1 ± 4,9*	16	36,4 ± 7,3*
Сочет. гипоксия тяжелой степени	—	—	8	8,2 ± 2,8*	3	6,8 ± 3,8

* Разница статистически достоверна между контролем и подгруппами основной группы (p < 0,05)

** Разница статистически достоверна между подгруппами основной группы (p < 0,05)

маркеров стресса. Это объясняется тем, что в основной группе наблюдались случаи рождения недоношенных маловесных детей. Средние оценки по шкале Ангар у новорожденных от женщин с хроническим стрессом на первой и пятой минуте также достоверно ниже, чем у новорожденных детей от женщин группы контроля.

При этом 39,2–50% новорожденных от женщин с маркерами хронического психоэмоционального стресса нуждались в длительной реабилитационной терапии, для проведения которой переводились в детскую клинику, а среди новорожденных от женщин контрольной группы таковых было 16%. Средние сроки пребывания новорожденных, выписанных домой из родильного дома, превышали контроль на 1,5–2 суток. У женщин без маркеров стресса условно-здоровыми были признаны 37% новорожденных, а у беременных со стрессом — 3,8% от числа родившихся. Значительно чаще у новорожденных от женщин с маркерами стресса была диагностирована физиологическая незрелость новорожденных, гипербилрубинемия, гипотрофия, внутриутробная инфекция, наблюдались случаи кардиореспираторного дистресс синдрома.

Общий уровень диагностируемой у новорожденных от женщин с первым типом психологических реакций на стресс гипоксии — 87,6%. В структуре гипоксии имеются следующие особенности: острых гипоксий не регистрировалось, только сочетанные и хронические формы. При этом по степени тяжести преобладали средне-тяжелые формы. У новорожденных от женщин со вторым типом психологического реагирования на стресс при общем уровне заболеваемости гипоксией 95% структура данной патологии следующая: в основном наблюдались случаи сочетанных гипоксий, но преобладали гипоксии легкой степени.

Таким образом, наиболее серьезные последствия для новорожденных детей наблюдаются при

материнском стрессе с реакциями первого типа. Уровень заболеваемости новорожденных при втором типе психологических реакций матери на стресс также значительно превышает уровень заболеваемости детей, антенатально развивавшихся у матерей без маркеров психологического стресса. Вышеизложенное дает основание расценивать первый тип психологического реагирования на факторы стресса, как декомпенсированное состояние, поскольку при этом наблюдаются наиболее серьезные психологические изменения, акушерские и перинатальные осложнения. При втором типе психологических реакций глубина и тяжесть выявленных дисфункций значительно меньшая, чем при первом типе реагирования. В связи с этим данный тип психологических и соматических изменений при стрессе следует расценивать как субкомпенсированное состояние. При этом все женщины с психоэмоциональным стрессом в период гестации не зависимо от глубины психологических изменений нуждаются в своевременной профилактике и коррекции акушерских и перинатальных осложнений.

Литература

1. Абрамченко В. В. Психосоматическое акушерство. — СПб.: «Сотис», 2001. — 311 с.
2. Бодров В. А. Информационный стресс: Учебное пособие для вузов. — М.: ПЕР СЭ. — 2000. — 352 с.
3. Дикая Л. Г., Махнач А. В. Отношение человека к неблагоприятным жизненным событиям и факторы его формирования // Психол. журн. — 1996. — Т. 17. — № 3. — С. 137–145.
4. Додохоева М. Ф. Состояние родовспоможения и детородной функции у жительниц Таджикистана за период 1986–1996 гг. с учетом кризисной ситуации: Авт. дис. ... докт. мед. наук. СПб., 1998. — 32 с.
5. Залевский Г. В. «Женский стресс» в современных условиях: возможности преодоления //

Сибирский вестник психиатрии и наркологии. — 1999. — № 1. — С. 22–25.

6. Каплун И. Б. Психические состояния при нормальном и осложненном течении беременности: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 1995. — 22 с.

7. Мальгина Г. Б., Ветчанина Е. Г. Программа психологического тестирования беременных женщин при остром и хроническом психоэмоциональном стрессе. Пособие для врачей // Актуальные проблемы репродуктологии семьи. — Сборник методических рекомендаций и пособий для врачей. — Т. 2. — Екатеринбург, 1998. — С. 12–65.

8. Руководство по безопасному материнству. — М., 1998. — 531 с.

9. Психика и роды / под ред. Э. К. Айламазяна. — СПб.: АОЗТ «Яблочко СО», 1996. — 120 с.

10. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины / Пер. с англ. — М.: Медиа-Сфера, 1998. — 352 с.

11. Glynn L. M., Wadhwa P. D., Dunkel-Schetter C., Chicx-DeMet A., Sandman C. A. When stress happens matters: Effects of earthquake timing on stress responsivity in pregnancy // American Journal of Obstetrics and Gynecology. — 2001. — Vol. 184. — N 4. — P. 637–642.

12. Holt R. R. Occupational stress / Handbook of Stress: Theoretical and Clinical Aspects. L. Goldberger and S. Breznitz (Eds.), 2nd Ed. — The Free Press. A Division of Macmillan, Inc., New-York, 1993. — P. 342–367.

13. Kahn R. L., Byosiere P. Stress in organization / M. D. Dunnette, L. M. Hough (Eds.), Handbook of of industrial and organizational psychology. — Consulting Press, PaloAlto, C. A., 1992. — Vol. 3. — P. 571–650.

14. Mehl-Madrona, Lewis E. Psychosocial Prenatal Intervention to Reduce Alcohol, Smoking and Stress and Improve Birth Outcome among Minority Women // APPAH Journal. — 2000. — Vol. 14 (3–4). — P. 257–278.

ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ В ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ СИСТЕМЕ «МАТЬ–ПЛАЦЕНТА–ПЛОД» У ЖЕНЩИН, ИМЕВШИХ ПОВЫШЕННЫЕ УРОВНИ АЛЬФА-ФЕТОПРОТЕИНА (АФП) И ХОРИОГОНИЧЕСКОГО ГОНАДОТРОПИНА (ХГ) ВО ВТОРОМ ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ

Изучены гемодинамические параметры в функциональной системе «мать-плацента-плод» на протяжении беременности у 49 женщин, имевших повышение уровня АФП > 2 МоМ (1-я группа) и у 38 беременных, имевших повышение уровня ХГ > 2 МоМ (2-я группа) в сыворотке крови в 16–20 недель беременности. Контрольную группу составили 32 пациентки с нормальными уровнями АФП и ХГ в указанные сроки. У беременных обеих групп выявлены более высокие показатели сосудистого сопротивления в маточных артериях, начиная с 28 недель и до конца беременности, по сравнению с контрольной группой. Обнаружена прямая зависимость между значениями индексов сосудистого сопротивления в маточных артериях, артерии пуповины, аорте плода и концентрацией АФП в сыворотке крови женщины на протяжении беременности. У пациенток, имевших в 20–24 недели беременности повышенные значения ИР в маточных артериях, наблюдалось нарушение динамики изменения уровней АФП и ХГ в сыворотке крови с 16 по 24 неделю беременности. Результаты исследования позволяют предположить, что высокие уровни (более 2 МоМ) АФП и ХГ в сыворотке крови беременных во II триместре может быть связано с нарушениями маточно-плацентарного кровообращения.

В настоящее время во многих странах мира, включая Россию, во II триместре беременности применяется скрининг белков сыворотки крови беременных (в основном АФП и ХГ). Установлено, что выявленное в 15–18 недель значимое отклонение их концентраций от физиологических значений позволяет выделить группу женщин, имеющих высокий риск наличия у плода хромосомных болезней и таких пороков развития, как открытые дефекты зародышевой нервной трубки (ДЗНТ), дефекты передней брюшной стенки и другие [4, 16]. Однако проводимое скрининговое исследование характеризуется недостаточной специфичностью, что обуславливает большое число ложноположительных результатов. При этом в зарубежной литературе имеются сообщения о сочетании «необъяснимого» повышения уровня АФП и/или ХГ в сыворотке крови беременной с так называемыми «неблагоприятными исходами беременности». По данным большинства авторов, у таких пациенток наблюдается увеличение частоты преждевременных родов, задержки внутриутробного развития плода (ЗВРП), а также перинатальной смертности [7, 14, 17, 18]. Повышение ХГ в сыворотке крови женщины во II триместре беременности связывают также с повышенным риском развития гестоза [17, 18]. Ряд авторов высказывает мнение о том, что одной из вероятных причин повышения уровней АФП и ХГ в сыворотке крови беременных может быть ишемия плацен-

ты [9, 11, 14]. Эти данные позволяют предполагать у таких беременных наличие нарушений кровообращения в функциональной системе «мать-плацента-плод». В свою очередь, нарушения маточно-плацентарной и плодово-плацентарной циркуляции могут быть причиной дальнейшего развития различных акушерских осложнений, включая ЗВРП [8].

Задача нашего исследования заключалась в изучении гемодинамических параметров в функциональной системе «мать-плацента-плод» на протяжении беременности у женщин, имевших во II триместре повышенные уровни АФП и ХГ в сыворотке крови.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 87 беременных, у которых по результатам биохимического скрининга на наличие ДЗНТ и хромосомной патологии у плода в 15–18 недель беременности наблюдалось повышение уровней АФП или ХГ в сыворотке крови (основные группы). Из них у 49 женщин было выявлено повышение уровня ХГ (1-я группа) и у 38 – повышение уровня АФП (2-я группа). Группу сравнения составили 32 беременные, имевшие во II триместре беременности физиологические концентрации АФП и ХГ в сыворотке крови (3-я группа).

Содержание АФП и ХГ в сыворотке крови беременных определяли в 15–18 и, далее, до 36 недель беременности с интервалом в 4 недели иммуноферментным методом с помощью наборов реагентов «ИФА-АФП» и «Гонадотропин

ИФА-ХГ» (ЗАО «Алкор-Био»). Полученные концентрации исследуемых белков выражали в виде относительных величин — МоМ (multiple of medians). Уровни АФП и ХГ считали повышенными при их значении более 2 МоМ.

С помощью ультразвукового диагностического прибора АЛОКА-SSD 2000 всем обследованным женщинам с 20 недель беременности до доношенного срока с интервалом в 4 недели проводили ультразвуковое исследование, в том числе с целью выполнения фетометрии, исключения пороков развития и маркеров хромосомной патологии у плода. Кроме того, выполняли доплерометрическое исследование кровотока в артерии пуповины, средней мозговой артерии и аорте плода, а также в маточных артериях. Оценку полученных кривых скоростей кровотока (КСК) производили с помощью автоматической вычисляемых систоло-диастолического отношения (СДО), индекса резистентности (ИР) и пульсационного индекса (ПИ). Значения указанных индексов сравнивали с нормативными показателями в соответствующие сроки беременности; показатель считали повышенным, если он превышал значение 95 перцентили нормативных таблиц [3].

В настоящее исследование были включены беременные, у плодов которых не было пороков развития и хромосомной патологии.

Среди всех обследованных женщин 40,2% имели экстрагенитальную патологию (16,5% — хронический пиелонефрит; 12,6% — хронический токсикоз; 6,3% — нейрциркуляторно дистоническую по гипертоническому типу; 4,7% —

варикозную болезнь; 4,7% — дискинезию желчевыводящих путей). Урогенитальная инфекция (хламидиоз, микоплазмоз, уреоплазмоз) была выявлена у 32,7% беременных. Среди акушерских осложнений наблюдались следующие: ранний токсикоз в 16,4% случаев; угрожающий выкидыш в 22,7% случаев; гестоз в 60,6% случаев (у 36,7% женщин — отеки беременных, у 23,9% — нефропатия различной степени тяжести, при этом нефропатия III степени встретилась лишь у одной пациентки, и не было ни одного случая преэклампсии и эклампсии). Сравнительная частота встречаемости акушерской и экстрагенитальной патологии среди беременных изученных групп достоверно не различалась.

Результаты исследования

Результаты исследования содержания АФП и ХГ в крови женщин во II триместре беременности представлены в табл. 1, из которой видно, что, с одной стороны, средние значения АФП в сыворотке крови беременных 2-й группы в семь раз превышали соответствующие значения в 1-й и 3-й группах. С другой стороны, средний уровень ХГ в крови беременных 1-й группы более чем в четыре раза превышал аналогичные концентрации во 2-й и 3-й группах. При этом достоверные различия в уровнях АФП и ХГ у беременных вышеуказанных групп сохранялись до 24 недель. В более поздние сроки беременности подобные различия не прослеживались.

Результаты доплерометрического исследования кровотока в основных артериях функциональной системы «мать-плацент-

та-плод» на протяжении беременности выявили достоверное повышение значений некоторых индексов сосудистого сопротивления в маточных артериях, начиная с 28 недель беременности, у женщин 1-й и 2-й групп по отношению к группе сравнения. Так, было обнаружено, что в 1-й группе среднее значение ПИ в маточных артериях было достоверно выше такового в группе сравнения ($0,930 \pm 0,042$ и $0,769 \pm 0,041$ соответственно, $p = 0,05$). Во 2-й группе средняя величина СДО была выше аналогичного показателя в 3-й группе ($2,390 \pm 0,121$ и $1,946 \pm 0,082$ соответственно, $p = 0,039$). Наибольшие различия показателей сосудистой резистентности в маточных артериях наблюдались в 36 недель беременности, когда отмечалось достоверное повышение значений всех индексов сосудистой резистентности в 1-й и 2-й группах по отношению к таковым в группе сравнения (см. табл. 2). Из табл. 2 видно, что при сроке беременности 36 недель у женщин 1-й и 2-й групп средние значения СДО на 15%, ИР — на 10% и ПИ — на 20% выше аналогичных показателей у пациенток в группе сравнения, причем эти значения повышены практически в равной степени в обеих основных группах.

В результате анализа КСК в сосудах плодово-плацентарной части функциональной системы «мать-плацента-плод» не было обнаружено достоверных различий параметров, характеризующих сосудистую резистентность, в артерии пуповины, средней мозговой артерии и аорте плода у пациенток исследуемых групп на протяжении беременности.

Таблица 1

Сравнение средних уровней АФП и ХГ в сыворотке крови беременных исследуемых групп в 15–18 недель беременности

	1-я группа, (M ± m) n=49	2-я группа, (M ± m) n=38	Группа сравнения (3-я группа), (M ± m) n=32	pI-II	pI-III	pII-III
АФП	$0,77 \pm 0,08$	$7,00 \pm 0,54$	$1,16 \pm 0,05$	< 0,001	< 0,001	< 0,001
ХГ	$4,35 \pm 0,25$	$1,01 \pm 0,11$	$1,10 \pm 0,07$	< 0,001	< 0,001	> 0,10

Средние значения индексов сосудистого сопротивления в маточных артериях в 36 недель беременности у женщин исследуемых групп

	1-я группа, (M ± m) n = 32	2-я группа (M ± m) n = 28	Группа сравнения, (M ± m) n = 23	pI-III	pII-III
СДО	2,143 ± 0,059	2,20 ± 0,065	1,912 ± 0,043	< 0,005	< 0,001
ИР	0,523 ± 0,011	0,527 ± 0,011	0,482 ± 0,011	0,016	< 0,007
ПИ	0,825 ± 0,032	0,880 ± 0,039	0,718 ± 0,025	0,015	< 0,001

Поскольку значения индексов резистентности в маточных артериях, артерии пуповины и артериях плода, а также содержание АФП и ХГ в сыворотке крови беременных зависят от срока беременности, при изучении их взаимосвязи был использован метод множественного регрессионного анализа. Выявлено, что при равнозначных сроках беременности ИР в маточных артериях тем выше, чем выше концентрация АФП в сыворотке крови беременной ($t = 4,108$, $p < 0,001$). Аналогичная зависимость была установлена между уровнем АФП в сыворотке крови женщины и значениями ИР в артерии пуповины и аорте плода ($t = 3,374$, $p > 0,001$ и $t = 3,190$, $p < 0,002$ соответственно). Кроме того, наблюдалась обратная зависимость между концентрацией АФП в сыворотке крови беременной и значением цереброплацентарного отношения ($t = 2,608$, $p = 0,01$). Подобных зависимостей между показателями сосудистого сопротивления в артериях функциональной системы «мать-плацента-плод» и уровнем ХГ в сыворотке крови женщин в соответствующие сроки беременности обнаружено не было.

Среди всех обследованных беременных у 13,9% пациенток наблюдались повышенные относительно нормативных значения ИР в маточных артериях в 20–24 недели беременности. Было обнаружено, что у таких пациенток в 1-й группе с 16 по 20 недели беременности уровень ХГ в сыворотке крови продолжал возрастать (в среднем на 75% от исходного уровня в 16

недель), тогда как у беременных этой группы с нормальными показателями сосудистой резистентности в маточных артериях концентрация гормона снижалась (в среднем на 46%, $t = 2,69$; $p = 0,019$). Аналогичная тенденция прослеживалась и у женщин 2-й группы в отношении динамики уровня АФП в их сыворотке крови с 16 по 24 недели. Так, в этот период у беременных при повышенной сосудистой резистентности в маточных артериях уровень белка повышался в среднем на 103%, а у женщин при нормальных показателях сосудистой резистентности он снижался на 5% ($t = 3,353$; $p < 0,005$). То есть у беременных основных групп, имевших в 20–24 недели повышение значений показателей сосудистой резистентности в маточных артериях относительно нормативных для данных сроков беременности, исходно повышенные концентрации АФП или ХГ в сыворотке крови в этот период продолжали возрастать, в то время как у пациенток с нормальным сосудистым сопротивлением они снижались. Кроме того, было выявлено, что у таких беременных в III триместре беременности средние значения ИР в маточных артериях и в артерии пуповины были достоверно выше, чем у женщин, имевших нормальные значения ИР в маточных артериях в 20–24 недели беременности.

Обсуждение

Патогенез повышения во II триместре беременности уровней АФП и ХГ в сыворотке крови беременных представляется недо-

статочно изученным. По данным литературы, ведущая роль в этих процессах отводится плаценте, которая является эффективным барьером между материнской и плодовой циркуляцией, осуществляя селективный транспорт определенных веществ, в том числе АФП. С другой стороны, плацента — это важный эндокринный орган, участвующий в синтезе или метаболизме значительного количества гормонов, включая ХГ [18]. При отсутствии пороков развития плода, наиболее принятым в литературе объяснением повышенному уровню АФП в сыворотке крови беременной является усиленный транспорт этого белка, синтезируемого в печени плода, через плаценту [5, 18]. Подобный феномен может быть следствием функциональных или структурных изменений в плаценте, приводящих либо к повышенной проницаемости плацентарного барьера, либо к увеличению его обменной поверхности, в том числе и за счет площади поверхности ворсин [5, 10]. Некоторые авторы связывают изменение транспорта АФП с ишемией плаценты, которая, в свою очередь, может быть обусловлена нарушением маточно-плацентарной перфузии [14]. С другой стороны, синтез ХГ зависит от степени дифференцировки цитотрофобласта ворсин в синцитиотрофобласт и его интенсивность может меняться под действием локальных регулирующих факторов. Следует отметить, что одним из стимулов для усиления продукции ХГ, определенным в исследованиях *in vitro*, является снижение напряжения кислорода в среде [17].

Многими авторами показано, что основной причиной плацентарной недостаточности и связанной с ней ЗВРП является нарушение маточно-плацентарного кровообращения [1, 6, 8]. Оно возникает в результате срыва морфологических и биохимических адаптивных реакций в функциональной системе «мать-плацента-плод», включая преобразования

спиральных артерий в миометрии [1, 13]. При этом повышение резистентности в маточных артериях, особенно в 20–24 недели беременности, считается маркером, предсказывающим развитие у беременной гестоза или ЗВРП, с чувствительностью 6–84% и специфичностью 39–95% в отношении ЗВРП [12, 15]. Столь выраженные колебания чувствительности и специфичности предложенного метода объясняют различиями во времени, условиях проводимого исследования, оценке его результатов, разницей в оборудовании и критериях оценки исходов беременности [2]. При этом в литературе важное клиническое значение для оценки функционального состояния фетоплацентарного комплекса придается изучению маточного кровотока не только во II, но и в III триместре. Так, было показано, что при нарушениях маточного кровотока в III триместре беременности отмечаются достоверно худшие перинатальные исходы и низкая масса порожденных [3].

В настоящем исследовании у беременных, имевших во II триместре повышение уровня АФП или ХГ в сыворотке крови, нами выявлены особенности гемодинамики в функциональной системе «мать-плацента-плод», состоящие в повышении сосудистой резистентности в маточных артериях, начиная с 28 недель беременности. Известно, что интенсивность кровотока в маточных артериях зависит от резистентности в периферическом сосудистом звене, в том числе в спиральных артериях. При физиологической беременности максимальное снижение резистентности в маточных артериях наблюдается к 16–20 неделям, когда завершаются морфологические преобразования спиральных артерий вследствие внутрисосудистой инвазии трофобласта и окончательно формируется низкорезистентный кровоток в бассейне маточных артерий. Основным морфологическим субстратом для патологических КСК

в маточных артериях является отсутствие или неполная инвазия трофобласта в спиральные артерии, что приводит к повышению сопротивления кровотоку в этом бассейне [3, 15]. Следовательно, можно предположить, что во II триместре беременности повышение уровней АФП или ХГ в сыворотке крови происходит у тех женщин, у которых имеет место неполноценная инвазия трофобласта в спиральные артерии. Это, в свою очередь, может приводить в дальнейшем к повышению сосудистой резистентности в маточно-плацентарном звене кровообращения, следствием чего является развитие плацентарной недостаточности и ЗВРП.

Степень инвазии трофобласта может варьировать от абсолютно полноценной до абсолютно недостаточной, и частичная ее неполноценность может быть в различной мере компенсирована другими адаптивными реакциями, характерными для беременности, в частности, увеличением ОЦК у беременной [15]. В большинстве случаев ЗВРП является следствием декомпенсации адаптивных процессов, тогда как компенсированные нарушения могут длительно существовать, не приводя к выраженным клиническим проявлениям. Вероятно, некоторая недостаточность маточной перфузии, имевшаяся у женщин основной группы, в ранние сроки беременности была компенсирована. Однако по мере прогрессирования беременности возрастающие потребности плода и плаценты требовали увеличения интенсивности маточно-плацентарного кровотока. Наблюдаемое нами с 28 недель беременности повышение сосудистой резистентности в маточных артериях, возможно, свидетельствует о недостаточности компенсаторно-приспособительных реакций, не способных обеспечить адекватное кровообращение в условиях растущих потребностей плода. Нарастание различий значений индексов сосудистой резис-

тентности в маточных артериях между беременными основных групп и группы сравнения, достигающее максимума в 36 недель беременности, может свидетельствовать об увеличивающемся несоответствии между потребностями активно растущего плода и возможностями маточно-плацентарного кровообращения по их удовлетворению.

По нашим данным, у беременных при повышенной сосудистой резистентности в маточных артериях отмечалось замедленное снижение уровня ХГ в сыворотке крови с увеличением срока беременности. Одной из вероятных причин повышения уровня ХГ в сыворотке крови беременных во II триместре и замедления темпов его снижения с увеличением срока беременности у женщин в этих случаях может быть ишемия, возникшая в межворсинчатом пространстве вследствие нарушения маточно-плацентарной перфузии и способствующая повышенной продукции ХГ синцитиотрофобластом.

Выявленная зависимость между концентрацией АФП в сыворотке крови беременной и значениями индексов резистентности в маточно-плацентарном и плодово-плацентарном звеньях функциональной системы «мать-плацента-плод» позволяет сделать предположение о том, что концентрация АФП в крови может отражать интенсивность маточно-плацентарной перфузии, которая, вероятно, влияет на степень проницаемости плацентарного барьера.

Таким образом, результаты нашего исследования показали наличие взаимосвязи между повышенными уровнями АФП и ХГ в сыворотке крови беременной во II триместре беременности и показателями сосудистой резистентности в маточно-плацентарном звене гемодинамической функциональной системы «мать-плацента-плод» на протяжении беременности. Это позволяет предположить возможную роль нарушений

интенсивности маточно-плацентарного кровотока, обусловленных патологическими изменениями функций плаценты, в повышении уровня АФП и ХГ в сыворотке крови беременных во II триместре.

Литература

1. Анастасьева В. Г. Синдром задержки внутриутробного развития плода: Руководство для врачей и студентов медицинских ВУЗов. — Новосибирск, 1996. — С. 4–20.
2. Кэмпбелл С. Маточный кровоток во время беременности. Материалы I Российского Семинара Международного Общества ультразвуковой диагностики в Акушерстве и Гинекологии. — С.-Петербург, 1998. — С. 35–37.
3. Медведев М. В. Допплерография в акушерстве. — РАВУЗДПГ, Реальное время». — 1999. — С. 20–44.
4. Медицинская лабораторная диагностика (программы и алгоритмы). Справочник / Под ред. Карпищенко А. И. — С.-Петербург, Интермедика. — 1997. — С. 180–192.
5. Boekhuis J. R. Maternal serum screening for fetal Down's syndrome and neural tube defects. — London, New-York, 1993. — P. 25–67.
6. Blot P. Aujard Y. Retard de croissance in utero. Diagnostic, etiologie, surveillance, decisions obstetricales // Arch. Pediatr. — 1996. — N 3. — Suppl. 1. — P. 186s–188s.
7. Brazzerol W. F., Grover S., Donnfeld A. E. Unexplained elevated maternal serum α -feto-protein levels and perinatal outcome in an urban clinic population // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1994. — Vol. 171. — P. 030–5.
8. Carrera J. M., Devesa R., Salvator J. Etiology and pathogenesis of intrauterine growth retardation. In: Textbook of perinatal medicine. — London, New York, The Parthenon Publishing Group. — 1998. — Vol. 2. — P. 1180–87.
9. Cho S., Durfee K. K., Keel B. A. et al. Perinatal outcomes in a prospective matched pair study of pregnancy and unexplained elevated or low AFP screening // J. Perinat. Med. — 1997. — Vol. 25. — P. 476–83.
10. Jaffa A. J., Yaron Y., Har-Tool J. et al. Doppler velocimetry of the umbilical artery as a predictor of pregnancy outcome in pregnancies characterized by elevated maternal serum alpha-fetoprotein and normal amniotic fluid alpha-fetoprotein // Fetal. Diagn. Ther. — 1997. — Vol. 12 (2). — P. 85–8.
11. Morssink L. P. Biochemical assessment of pregnancy performance in the second trimester // Europ. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. — 1999. — Vol. 84. — P. 1–3.
12. Nicolaidis K. H. Placental and fetal Doppler. — The Parthenon Publishing Group. — P. 92–100.
13. Peeters L. L. The effect of early maternal maladaptation on fetal growth // J. Perinat. Med. — 1994. — Vol. 22. — Suppl. 1. — P. 9–14.
14. Spong C. Y., Ghidini A., Walker C. N., et al. Elevated maternal serum mirtrimester alpha-fetoprotein levels are associated with fetoplacental ischemia // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1997. — Vol. 177 (5). — P. 1085–7.
15. Steel S. A., Pearce J. M., Parland P., Chamberlain G. V. P. Early Doppler ultrasound screening in predicting of hypertensive disorders of pregnancy // Lancet. — 1990. — Vol. 335. — P. 1548–51.
16. Wald N. J., Kennard A. Prenatal screening for neural tube defects and Down syndrome. In Principles and Practice of Medical Genetics. — Ed. by Rimon D. L., Connor J. M., Pyeritz R. E. — Ch. Livingstone. — 1996. — Vol. 1. — P. 545–61.
17. Wenstrom K. D., Owen J., Boots L. R. et al. Elevated second-trimester human chorionic gonadotropin levels in association with poor pregnancy outcome // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1994. — Vol. 171. — P. 1038–41.
18. Yaron Y., Jaffa A. J., Har-Tool J. et al. Doppler velocimetry of the umbilical artery as a predictor of outcome in pregnancies characterized by elevated beta-subunit human chorionic gonadotropin // Fetal. Diagn. Ther. — 1997. — 12. — P. 353–55.

АНАТОМИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ВНУТРИКОСТНОГО МЕТОДА ВВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ АКУШЕРСКО-ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ

Кафедра акушерства и гинекологии № 2
Государственной медицинской академии,
г. Кемерово

На основании проведенных морфологических и рентгенологических исследований дается анатомическое обоснование метода внутрикостного введения антибиотиков при лечении воспалительных заболеваний половых органов в акушерстве и гинекологии. Приводятся положительные результаты терапии с применением внутрикостного введения лекарственных препаратов 25 женщин с эндометритом после операции кесарева сечения и 30 женщин с гнойными воспалительными заболеваниями придатков матки. Обоснованы показания к применению данного способа введения лекарственных препаратов.

Идея внутрикостного введения лекарственных веществ не нова и имеет давнюю историю. Предпосылками для внедрения этого метода явились исследования морфологов, доказавшие связь вен губчатого вещества костей с общим венозным руслом. С накоплением опыта практического применения, исследователи стали отмечать более выраженный терапевтический эффект внутрикостных вливаний по сравнению с традиционными, а также более продолжительное действие стандартных доз антибиотиков. Чаще всего это объясняли непосредственным воздействием введенных препаратов на ретикулоэндотелиальную ткань костного мозга и непосредственно на очаг воспаления [1]. Данный метод хорошо зарекомендовал себя при лечении воспалительных заболеваний органов брюшной полости, однако он не получил широкого распространения в акушерстве и гинекологии.

В целях анатомического обоснования эффективности метода введения антибиотиков в гребень крыла подвздошных костей и целесообразности его применения при лечении воспалительных заболеваний внутренних женских половых органов были проведены морфологические и рентгенологические исследования — изучение путей оттока при введении красящего (масса Герота-Акиловой) и рентгеноконтрастного веществ в пределах вен таза. Указанные растворы вводились во внутреннюю губу гребня крыла подвздошных костей на расстоянии 3–4 см от передней верхней ости, так как в этом месте компактный слой кости наиболее тонок и ее

пункция не представляет технических трудностей. При изучении путей распространения растворов из подвздошной кости акцентировалось внимание на следующих моментах:

— степень заполнения вен таза при введении 70 мл инъекционной массы, соответствующем стандартному количеству вводимого лекарственного раствора;

— достигает ли лекарственный раствор, введенный в заданную точку крыла подвздошной кости, тканей, вовлекаемых в воспалительный процесс при заболеваниях женских половых органов.

Исследования проведены на 8 женских трупах в возрасте от 20 до 50 лет, умерших от различных заболеваний. Все трупы были пригодны для проведения опытов, так как органы таза и сосудистая система не были подвержены патологическим изменениям. Исследование состояло из различных способов анатомических (инъекции массой Герота-Акиловой, препарирование и просветление) и рентгенологических исследований. Вводя в небольших количествах рентгеноконтрастный раствор, мы пытались установить, депонируется ли он в кости или сразу же поступает в вены окружающих тканей; большие его дозы использовались для изучения венозной системы. После введения раствора производилась рентгенография. Для получения более детальных сведений о распространении инъекционных растворов в различных тканях подвздошной области и таза, проводилось послойное препарирование трупов после введения массы Герота-Акиловой (хлороформ 100,0 и парижская сень 30,0). Из тканей,

в венах которых была обнаружена инъекционная масса, приготовлялись просветленные препараты и делались фотографии.

По данным рентгенологических исследований установлено, что рентгеноконтрастная масса введенная даже в небольших количествах (20 мл), немедленно покидает кость. На рентгенограмме (рис. 1) выявлена сеть контрастированных сосудов в области крыла и ямки подвздошной кости, ориентированных к магистральным сосудам таза. При препарировании после введения такого же количества массы Герота-Акилювой, она была обнаружена в паритетальных венозных стволах крыла и ямки подвздошной кости, в глубокой вене, окружающей подвздошную кость, в пояснично-подвздошной и начальных отделах подчревной вены. При увеличении количества рентгеноконтрастного вещества до 70 мл удалось получить более густую сеть контрастированных сосудов, стали хорошо различимы магистральные сосуды таза, сосудистые сплете-

ния в области крестца, контрастированные сосуды прослеживались и в области малого таза (рис. 2). При препарировании, кроме выше-названных сосудов, красящая масса была обнаружена в общей подвздошной вене, на всем протяжении подчревной вены, венозных сплетениях пресакральной области, в венах заднего листка париетальной брюшины подвздошной области и области таза на стороне введения, в забрюшинной клетчатке и забрюшинных лимфатических узлах. В области таза, помимо паритетальных сосудов, красящая масса обнаруживалась в венах тазовой клетчатки, в сосудах околопоясничного венозного сплетения, а также в тонких венозных стволах тканей в области маточных труб и яичников. Отмечено распространение красящей массы на значительном протяжении в центральном направлении по венам забрюшинного пространства и венам наружного венозного сплетения позвоночного столба. Красящая масса определялась также в нижней полой и воротной венах, венах солнечного сплетения, а также в области

поясничного сплетения на стороне введения, поясничного и крестцового отделов пограничного симпатического ствола, в почке и правой доле печени. Следует отметить, что степень заполнения красящей массой вен различных тканей таза была неодинаковой. Во всех случаях многочисленны вены, окрашенные массой Герота-Акилювой в синий цвет, были обнаружены в подвздошной мышце и ее фасции. В подвздошной мышце она проходила в различные по калибру сосуды (рис. 3). В подвздошной фасции среди вен, окрашенных красящей массой, преобладали сосуды, мелкие по калибру. Они представляли густую сеть мелких венозных стволов, занимающих почти всю поверхность подвздошной фасции (рис. 4). Богатейшие по численности вены, в которых была обнаружена красящая масса, определялись в забрюшинной клетчатке (рис. 5). В ней, наряду с крупными венозными сосудами, относящимися к системе нижней полой вены, определялись сети мельчайших вен, ориентированных в различных направлениях.

Рис. 1. Рентгенограмма после введения 20 мл контраста

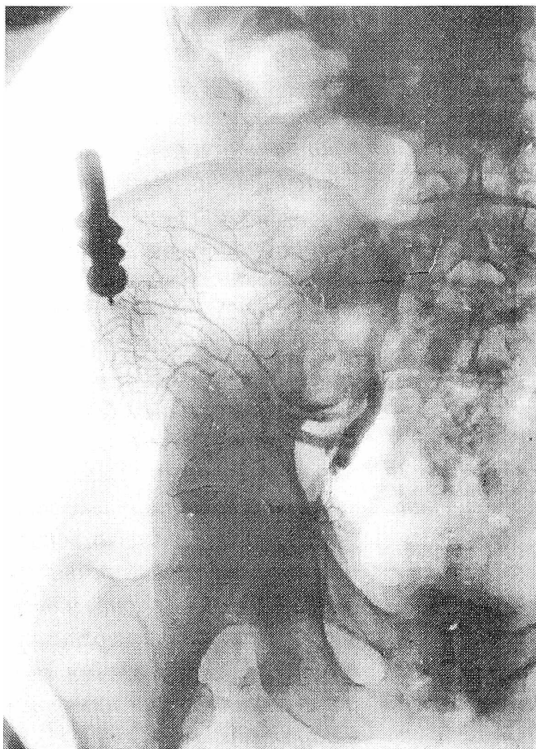
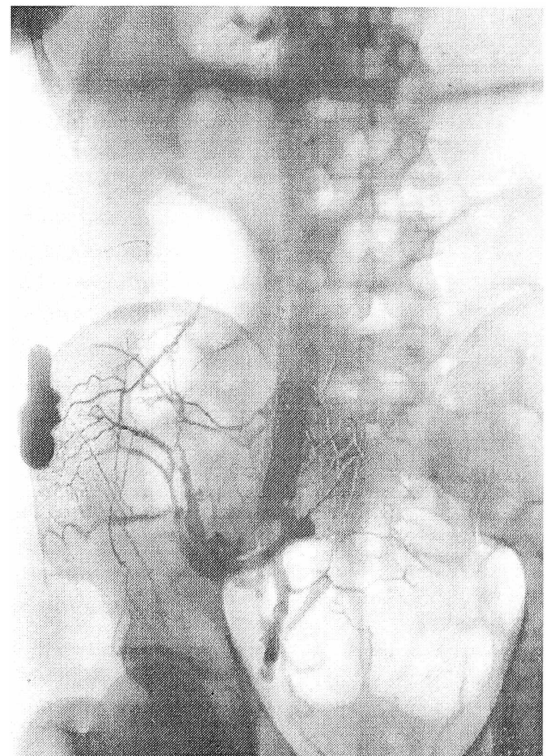


Рис. 2. Рентгенограмма после введения 70 мл контраста



При этом красящая масса обнаруживалась и в забрюшинных лимфатических узлах. Довольно отчетливо контурировались вены, окрашенные в синий цвет, в области задней париетальной брюшины подвздошной области. В большинстве случаев это были немногочисленные продольно идущие сосуды, прилегающие на всем протяжении боковые венозные стволы (рис. 6). В нескольких опытах инъецированные сосуды были представлены сетью крупных и мелких вен, занимающих значительную поверхность париетальной брюшины этой области (рис. 7). Красящая масса определялась также в венах клетчатки малого таза, а именно: различные по калибру вены выявлены в клетчатке боковых отделов таза (рис. 8). В основном это были венозные стволы бассейна подчревной вены. Из других тканей следует отметить заполнение массой Герота-Акиловой вен околопочечной клетчатки. Они были представлены разветвленными венами в области заднебокового венозного сплетения матки (рис. 9). Помимо этого, красящее вещество обнаруживалось в венах подвешивающей связки яичника, а также в тонких венозных стволах у переднего края яичника. В области околопузырной клетчатки инъецированные вены были малочисленны и контурировались слабо. В то же время имело место заполнение красящей массой околососудистого венозного русла некоторых сопутствующих артерий таза (рис. 10).

Таким образом, при изучении путей распространения растворов, введенных в крыло подвздошной кости была установлена возможность подведения лекарственных растворов к органам и тканям, которые при заболеваниях женских половых органов вовлекаются в воспалительный процесс.

С учетом полученных данных было проведено лечение 25 женщинам с эндометритом после кесарева сечения [2] и 30 больных с тяжелым течением воспалительных

Рис. 3. Просветленный препарат подвздошной мышцы с крупными венами, заполненными массой Герота-Акиловой (увеличение в 10 раз)

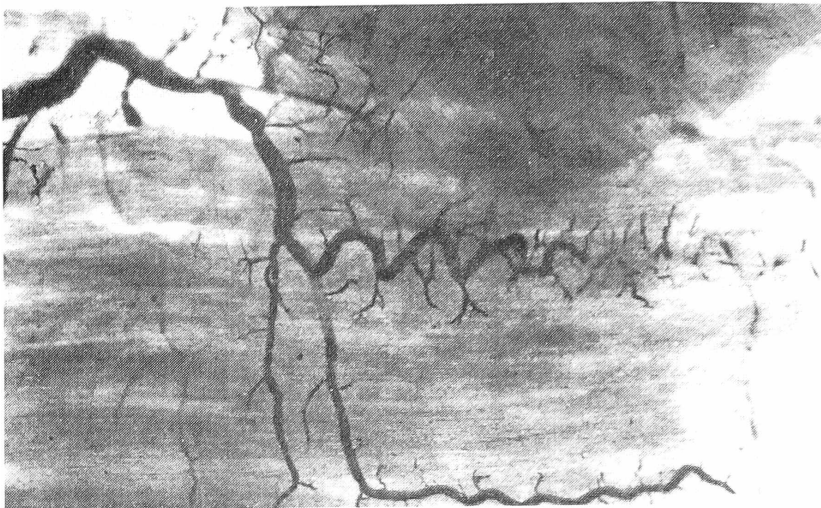


Рис. 4. Вены подвздошной фасции

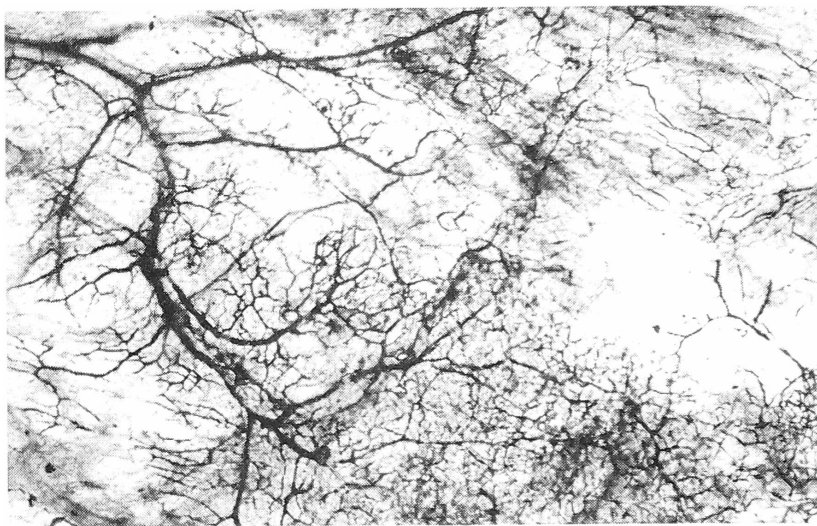


Рис. 5. Вены забрюшинной клетчатки



Рис. 6. Вены париетальной брюшины подвздошной области



Рис. 7. Просветленный препарат париетальной брюшины подвздошной области

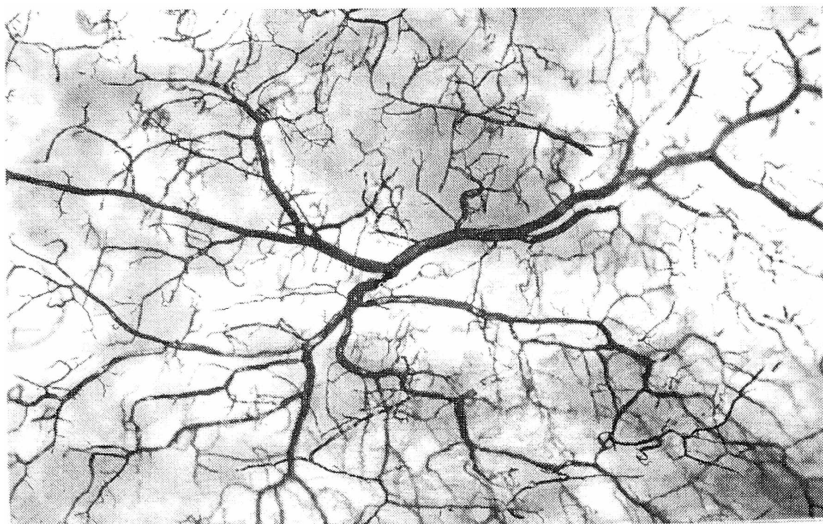


Рис. 8. Вены клетчатки малого таза



заболеваний придатков матки, при которых в воспалительный процесс вовлекалась брюшина малого таза или в области придатков матки определялись гнойные воспалительные образования [4]. Инъекции лекарственного раствора (10 мл 0,25% раствора новокаина, затем разовая или суточная доза антибиотика в 10 мл 0,25% раствора новокаина и в заключение 2 мл 10% кофеина) осуществлялись один раз в сутки в гребень крыла подвздошной кости с помощью специальной иглы с мандреном [3]. Подобное дробное введение имеет ряд преимуществ по сравнению с общеизвестными методиками, опубликованными в периодической печати. Новокаин, действуя на сосудистые интэрорецепторы, уменьшает болевую реакцию, снимает спазм сосудов и увеличивает проницаемость капилляров, благодаря чему обеспечивается большая площадь соприкосновения с вводимым антибиотиком, который проникает в пораженные ткани и задерживается там, удлиняя и усиливая местное действие препарата. При этом вся доза введенного лекарства поступает непосредственно в очаг воспаления и лишь после этого эвакуируется в большой круг кровообращения. Кофеин, обладающий лимфостимулирующими свойствами, способствует перемещению введенных препаратов в лимфатическую систему. Из антибактериальных препаратов предпочтение отдавалось цефалоспоридам и аминогликозидам. Антибактериальная терапия сочеталась с дезинтоксикационной, противовоспалительной, десенсибилизирующей, общеукрепляющей. Подобная комплексная терапия быстро приводила к улучшению общего состояния, уменьшению явлений интоксикации. После первой же внутрикостной инъекции все больные отмечали уменьшение или полное исчезновение болевого синдрома. В течение первых трех дней от начала лечения нормализовалась температура тела, а в течение первой недели — показатели общего анализа

Рис. 9. Вены околоматочной клетчатки



Рис. 10. Заполнение красящей массой окоლოსосудистого венозного русла артерий таза



крови. К 10 дню — нормализовались биохимические и цитохимические показатели анализов крови. Полное исчезновение воспалительных проявлений констатировалось на 14-17-е дни лечения. У всех 55 больных наступило клиническое выздоровление.

Результаты проведенных исследований дают основание считать внутрикостный метод введения антибиотиков при воспалительных заболеваниях женских половых органов патогенетически обоснованным, обеспечивающим подведение лекарственных препа-

ратов к очагу воспаления, а также их проникновение в лимфатическую систему, чем вероятно и можно объяснить пролонгированный эффект их действия. Данный способ введения может быть рекомендован к использованию в комплексной терапии воспалительных заболеваний женских половых органов, отличающихся тяжелым течением, с явлениями пельвиоперитонита, параметрита, либо при наличии гнойных воспалительных образований в области придатков матки. Применение внутрикостного введения также анатомически обосновано в послеоперационном периоде, после операций, проведенных по поводу разлитого гнойного перитонита, тубоовариальных гнойных образований, после кесарева сечения, проведенного в условиях заведомого инфицирования, при возникновении гнойно-септических осложнений в послеоперационном периоде.

Литература

1. Атясов Н. И. Вливания в венозное русло костей // Вест. хирургии им. И. И. Грекова. — 1991. — Т. 146. — № 3. — С. 134-137.
2. Иванников Н. Ф., Уткин Е. В., Орлов А. Б., Еремин А. И. Современные принципы интенсивной терапии гнойно-септических осложнений после операции кесарева сечения // Анестезиология и реаниматология. — 2000. — № 3. — С. 54-56.
3. Кулавский В. А., Уткин Е. В., Косован Л. И. Игла для внутрикостных вливаний // Казанский мед. журнал. — 1984. — Т. 65, № 4. — С. 312.
4. Уткин Е. В. Лекарственная терапия при воспалительных заболеваниях женских половых органов с использованием венозного русла тазовых костей // Роль инфекции в патологии репродуктивной системы женщины, плода и новорожденного. — М., 2000. — С. 311-313.

ЛЕЧЕНИЕ РАКА ЭНДОМЕТРИЯ С СОХРАНЕНИЕМ ФЕРТИЛЬНОСТИ: АНАЛИЗ ДАННЫХ ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Анализируются непосредственные и отдаленные результаты гормонального лечения 47 первичных больных раком эндометрия (РЭ) репродуктивного возраста, проводившегося с целью сохранения фертильности без операции в НИИ онкологии им. проф. Н. Н. Петрова с 1975 г., а также данные результатов аналогичного лечения 36 больных, взятые из литературных источников. Суммарные данные литературы и собственных исследований, полученные в результате анализа результатов самостоятельной гормонотерапии 83 больных РЭ без инвазии в миометрий, свидетельствуют, что около 80% оказались чувствительны к гормонотерапии, при этом до 61% имели полную регрессию опухоли эндометрия. У 20% больных после лечения наступила беременность, а у 12% — роды. Почти у половины из 66 больных (48%) после полной регрессии первичного РЭ были обнаружены рецидивы заболевания. Уникальность результатов, полученных в онкогинекологическом отделении НИИ онкологии, определяется большим числом наблюдений и длительностью прослеживания за больными. Представленный анализ данных позволил уточнить показания и условия применения данного метода лечения РЭ: только у больных минимальной высоко дифференцированной аденокарциномой и в специализированных клиниках. Этот метод не исключает своевременного хирургического компонента лечения в случае рецидива и вместе с тем позволяет реализовать репродуктивную функцию.

С последних десятилетий прошлого века наблюдается неуклонный рост заболеваемости РЭ среди женщин экономически развитых стран, где по данным МАИР на 1990 г. она составляла 107/1000 женского населения [16]. Это объясняется прогрессирующим ростом так называемых «болезней цивилизации»: ожирения, сахарного диабета, и связанных с ними эндокринно-обменных нарушений, проявляющихся в гиперлипидемии, ановуляции и гиперэстрогении [2, 6]. По данным популяционного ракового регистра заболеваемость РЭ в Санкт-Петербурге выросла с 1988 по 2000 гг. с 8,1 до 13,8⁰/1000 [9]. При этом за 2000 год было выявлено 643 новых случаев РЭ [9]. Максимально высокая заболеваемость РЭ наблюдается среди женщин старше 50 лет. Доля женщин репродуктивного возраста составляет среди больных РЭ около 5% [9, 13]. И хотя эта группа больных немногочисленна, для нее очень важно избежать стандартного метода лечения РЭ — радикальной операции экстирпации матки с придатками, что лишает возможности сохранения фертильности, так как по нашим данным до 92% больных РЭ репродуктивного возраста к моменту заболевания не могли иметь детей в связи с бесплодием [1]. Именно у этой возрастной группы больных РЭ особенно часто встречаются такие нарушения, как ожирение и ановуляция, приводящие к бесплодию, и их сочетание в виде синдрома Штейна–Левенталя [4, 10, 12, 13, 17, 33].

Обоснованием возможности органосохраняющего лечения РЭ являются данные о благоприятном клиническом течении заболевания у молодых женщин [4, 7,

14]. К факторам благоприятного клинического течения РЭ, помимо ранней клинической стадии, относятся: высокую степень дифференцировки, отсутствие глубокой инвазии миометрия, отсутствие метастазов в лимфатические узлы, пременопаузальный возраст, наличие ожирения и сахарного диабета, положительные рецепторы эстрадиола и прогестерона [2, 4, 27]. Отдельно выделяют минимальный размер опухоли [7, 30]. При клинико-морфологических сопоставлениях на материале НИИ онкологии обнаружено, что у больных РЭ репродуктивного возраста значительно чаще отмечались факторы, ассоциирующиеся с благоприятным клиническим течением: небольшие размеры (от 0,5 до 2 см) и минимальная (менее 0,5 см) инвазия опухоли, а также преобладание высоко и умеренно дифференцированных аденокарцином. По показателям уровня цитоплазматических рецепторов эстрадиола и прогестерона опухоли обладали большей чувствительностью к прогестагенам.

С момента опубликования в 1968 году первых данных о возможности излечения первичного (РЭ) с помощью прогестагенов [29] прошло более тридцати лет. В НИИ онкологии им. проф. Н. Н. Петрова эти исследования ведутся с 1975 года. Более чем за 25-летний период в онкогинекологическом отделении Института накопился уникальный опыт органосохраняющего лечения РЭ у молодых женщин. После десяти лет самостоятельной гормонотерапии были представлены аргументы в пользу органосохраняющего лечения минимального РЭ: 1) выраженная гормонозависимость; 2) благоприятное клиническое течение

в молодом возрасте [3, 4, 7]. Подобные исследования проводились и в других клиниках [8, 13, 14, 15, 19-25, 30, 32]. В общей сложности в литературе, помимо данных нашей клиники, обнаружено около 80 случаев применения самостоятельной гормонотерапии у больных РЭ репродуктивного возраста. Тем не менее уникальность исследований, проведенных в нашей клинике, заключается, во-первых, в их приоритетности, во-вторых, в большом количестве наблюдений, в-третьих, в длительности прослеживания за больными.

Материал и методика

Были анализированы результаты 25-летнего мониторинга больных, подвергавшихся самостоятельной гормонотерапии в НИИ онкологии им. проф. Н. П. Петрова с 1975 по 1998 гг. Средний возраст больных составил $28,5 \pm 3,91$ лет (19–38 лет). Микропрепараты биопсийного и операционного материала, полученного от этих больных, были пересмотрены в соответствии с последней международной гистологической классификацией ВОЗ [31]. При пересмотре были определены следующие гистологические типы РЭ: аденокарцинома — у 31 больной, аденоакантома — у 13, аденосквамозный рак — у 3. При гистероскопии или гистерографии во всех наблюдениях были отмечены минимальные формы рака эндометрия (локализованные в верхней трети тела матки и не превышающие 2 см). У 41 из 47 больных по результатам эндокринных исследований имелась ановуляция и гиперэстрогения; они страдали первичным или вторичным бесплодием. 4 больных имели в анамнезе по одной беременности, закончившейся искусственным прерыванием, 6 больных рожали. После завершения клинического обследования начиналась гормонотерапия. 34 больные получали медроксипрогестерона ацетат (МПА, Дено-Провера по 500 мг в/м через день) или оксипрогестерона каприонат (ОПК по 500 мг в/м ежедневно). 13 больных получали

комбинированную терапию. Вначале она включала сочетание эстрадиола бензоата + ОПК. В последствии эстрадиола бензоат был заменен на тамоксифен по 40 мг перорально ежедневно — 3 месяца, затем по 20 мг — 4–6 месяцев. Индивидуальная чувствительность опухоли к гормонотерапии проверялась с помощью цитологического исследования аспирата эндометрия каждые две недели и итриховой прицельной биопсией через три месяца после начала лечения. Первый этап лечения заканчивался через 3 мес (курсовая доза ОПК или МПА — 25–30 г), когда проводилась повторная биопсия эндометрия. Если при этом обнаруживались элементы карциномы эндометрия, то выполнялась экстирпация матки с придатками. При отсутствии элементов опухоли продолжалась гормонотерапия в течение 6–9 мес (Дено-Провера 500 мг в/м 2 раза в неделю или ОПК 500 мг в/м 2 раза в неделю + тамоксифен 20 мг перорально ежедневно). После окончания второго этапа снова проводилась биопсия эндометрия. Для правильной оценки полного регресса и при обнаружении элементов карциномы выполнялась экстирпация матки с придатками. На третьем этапе лечения создавался монофазный цикл, который индуцировался назначением эстроген-гестагенных контрацептивных препаратов (нон-овлон, овидон) в циклическом режиме в течение 3 мес, на четвертом этапе с целью восстановления овуляции назначали кломифен-цитрат и гонадотропины в течение 3 циклов. Гормоночувствительность РЭ определялась по морфологическим (повышение структурной дифференцировки, появление или повышение секреции, снижение митотической активности) и гистохимическим (снижение активности щелочной фосфатазы, повышение активности кислой фосфатазы, моноаминоксидазы и 17- β -сукцинатдегидрогеназы) критериям.

Анализируются также результаты самостоятельной гормоно-

терапии 36 больных РЭ, взятые из литературных источников базы данных Medline с 1960 по 2001 гг., при помощи предметного медицинского указателя MeSH, обеспечивающего полноту поиска. Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием общепотребительных методов параметрической и непараметрической статистики: t-критерий Стьюдента, F-критерий Фишера, χ^2 -критерий Пирсона. Использовались также методы линейного корреляционного анализа — критерии Пирсона (r), Спирмена (r_s), Кендала (τ), коэффициент взаимной сопряженности признаков (C), однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA), точный критерий Фишера (ТМФ). Статистическая обработка материала выполнялась с использованием стандартных пакетов программ прикладного статистического анализа (Statistica for Windows Release 4.3 Copyright Stat Soft, Inc. 1993).

Результаты исследования

Двенадцати больным в связи с неполным регрессом опухоли была выполнена экстирпация матки с придатками после проведения первого (6 больных) и второго (6 больных) этапов гормонотерапии (табл. 1). У остальных 35 больных был зафиксирован полный регресс карциномы эндометрия под влиянием гормонотерапии. Этим больным был проведен третий этап лечения: формирование однофазного менструального цикла, который индуцировался назначением эстроген-гестагенных контрацептивных препаратов (нон-овлон, овидон) в циклическом режиме в течение 3 мес, а затем после гистологического контроля состояния эндометрия в целях достижения овуляции был назначен кломифен-цитрат и гонадотропины.

В дальнейшем у 22 из 35 (63%) больных РЭ, имевших полный регресс опухоли под влиянием самостоятельной гормонотерапии, был обнаружен рецидив заболевания

Причины выполнения радикальных операций у больных, подвергавшихся самостоятельной гормонотерапии по поводу РЭ

Причины выполнения радикальных операций	Период наблюдения (число оперированных больных)								Всего больных
	I этап 3 мес	II этап 3–6 мес	III этап 6–9 мес	IV этап 12 мес	1–2 года	3–4 года	5–10 лет	11–20 лет	
Неполный регресс	5	6						12	
Рецидив				6	13*	3		22	
Сопутствующая гинекологическая патология	1						1	1	3
Всего	6	6			6	13*	4	1	36*

* 35 больных были радикально оперированы и живы без признаков рецидива и метастазов; 1 больная при рецидиве через 3 года от начала лечения отказалась от операции и погибла от метастатического РЭ

(табл. 1). Из них 21 больной по поводу рецидива выполнены радикальные операции: экстирпация матки с придатками — 12, расширенная экстирпация матки с придатками — 9, у трех больных с метастазами в яичники операция была дополнена удалением большого сальника. Все оперированные больные живы без рецидива опухоли. Одна больная отказалась от операции и погибла от распространенного метастатического рака тела матки.

В настоящее время без радикальной операции по поводу рецидива РЭ или сопутствующей гинекологической патологии осталось 11 из 47 больных (23,4%). Из этих 11 больных у семи наступила беременность, которая у пяти пациенток закончилась срочными родами и рождением доношенных здоровых детей через 2–4 года от начала лечения РЭ, а у двух — спонтанным прерыванием на ранних сроках. У одной из этих больных беременность и роды были после клиновидной резекции яичников и консервативной миомэктомии субмукозного фиброматозного узла. Одна пациентка на 2-ом году после лечения Депо-Провера, Тамоксифеном (6 мес), Овидоном (3 мес) и Кломифен-цитратом (3 мес) родила тройню.

Наиболее опасный в плане частоты рецидивов РЭ, согласно

нашим данным, период 3–4 года от начала лечения, когда количество рецидивов и выполненных в связи с ними радикальных операций было максимальным (рис. 1).

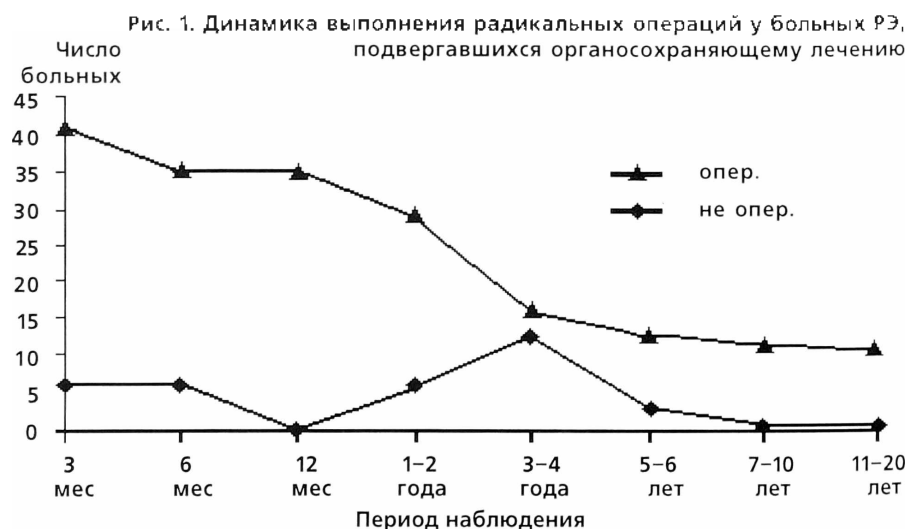
В этот период было оперировано 13 из 22 (60%) больных с рецидивами заболевания (табл. 1). После четырехлетнего периода наблюдения частота рецидивов значительно падает, однако возможность позднего рецидива заболевания и возникновения первично-множественных опухолей обязывает наблюдать за такими больными в течение всей жизни.

У 31 из 36 (86,1%) больных с полным регрессом опухоли в период до 2,5 лет от начала гормонотерапии наблюдалась полная ремиссия заболевания, что позволяет

считать этот период как наиболее благоприятный для беременности и родов. Все пять больных, родившие после лечения доношенных детей, забеременели именно в этот период наблюдения. Четыре пациентки наблюдаются до настоящего времени без рецидива заболевания. Несмотря на то, что частота рецидивов после 4-х лет наблюдения падает, беременности в этот период не наступали: чаще имела место стойкая аменорея.

Обсуждение

Сложность анализа данных самостоятельной гормонотерапии связана с малочисленностью группы больных, что объясняется сложностью отбора таких пациентов. В целях получения возможно



большой достоверности приводим данные литературы (табл. 2). Исследования возможности самостоятельной гормонотерапии РЭ проводились, начиная с шестидесятих годов прошлого столетия. За этот период в доступной нам литературе имеются данные о 68 больных РЭ. Возраст больных колебался от 15 до 41 года (средний возраст $27 \pm 7,4$ лет).

Имеются еще данные Е. Г. Новиковой и соавт. [8] о 44 больных РЭ, подвергавшихся гормонотера-

пии без операции, но полученные результаты приведены в литературе вместе с результатами аналогичного лечения больных атипичической гиперплазией эндометрия, не выделяя отдельно больных РЭ, что затрудняет проводить анализ этих данных, поэтому в данной таблице мы их опускаем.

Суммарные данные литературы и собственных исследований, полученные в результате анализа результатов самостоятельной гормонотерапии 83 больных РЭ

без инвазии в миометрий, свидетельствуют, что почти 80% оказались чувствительны к гормонотерапии, при этом более 70% имели полную регрессию опухоли эндометрия. Почти у 20% больных после лечения наступила беременность, а у 13% были роды, при этом одна больная имела две доношенные беременности, закончившиеся родами, а еще одна — трое родов. Почти у половины больных (44%) после полного регресса первичного РЭ были обнаружены

Таблица 2

Суммарные результаты (литературы и собственных исследований) самостоятельной гормонотерапии РЭ

Авторы, год	Всего больных n	Чувствительность к ГТ n (%)	Полный регресс опухоли n (%)	Беременность n (%)	Роды n (%)	Рецидив n (%)	Всего радикально оперировано* n (%)
Kempson R. L., Pokorny G. E., 1968	2						2*
O'Neill R. T., 1970	1	1	1	1	1	Н. д.	0
Fechner R. E., Kaufman R. H., 1974	1				—		1
Greenblatt R. B., Gambrell R. D., Stoddard L. D., 1982	1	1	1*	0	0	1	1
Farhi D. S., Nosanchuk J., Silberberg S. G., 1986	4	3	3	2***	2***	Н. д.	1
Lee K. R., Scully R. E., 1989	4**	3	3	0	0	Н. д.	1
Kimmg R., Strowitzki T., Muller-Hocker J. et al., 1995	1	1	1	3***	3***	0	1
Kim Y. B., Holschneider C. H., Ghosh K. et al., 1996	7	4	3	0	0	2	5
King F. T., Chen W. J., Chiu H. H. et al., 1997	1	1	1	0	0	Н. д.	Н. д.
Jobo T., Imai M., Kawaguchi M. et al. 2000	2	2	2	2	2	0	0
Kaku T., Yoshikawa H., Tsuda H. et al., 2001	12	9	9	2	1	2	2
Данные НИИ онкологии им. проф. Н. Н. Петрова, начиная с 1975 г.	47	41	36	9	5	22	36
Всего больных	83	66	60	16 (17)	11 (12)	27	50
n (%)		79,5%	72,3%	19,3%	13,3%	44,3%**	60,2%

* По поводу первичной резистентности к ГТ

** Процент рецидивов относительно больных с полной ремиссией

*** Все беременности у одной пациентки

рецидивы заболевания. Всего 60% больных были радикально оперированы либо в связи с первичной резистентностью или неполным эффектом гормонотерапии, либо в связи с рецидивом заболевания.

Наибольший процент резистентности к гормонотерапии наблюдался при умеренно дифференцированной аденокарциноме и аденоакантоме эндометрия ($\chi^2 = 17,7$, $p < 0,01$), что подтверждает необходимость отбора для самостоятельной гормонотерапии только больных высоко дифференцированной аденокарциномой эндометрия.

Выводы

1. Самостоятельная гормонотерапия минимального РЭ у женщин репродуктивного возраста позволяет достичь полной регрессии опухоли примерно у 70% больных.

2. Восстановление репродуктивной функции увеличивает надежность метода самостоятельной гормонотерапии: 80% больных, родивших доношенных детей, наблюдаются без признаков рецидива заболевания, между тем как у 95% оперированных по поводу рецидива больных не было доношенной беременности и родов.

3. У 86% больных с полной регрессией опухоли под влиянием гормонотерапии в период до 2,5 лет от начала лечения наблюдалась полная ремиссия заболевания, что позволяет считать этот период как наиболее благоприятный для беременности и родов. Все больные, родившие после лечения доношенных детей, забеременели именно в этот период наблюдения, и ни у одной из них не возник рецидив.

4. Наиболее высокий риск рецидива заболевания наблюдается в период от 2,5 до 4-х лет от начала лечения, особенно в случаях отсутствия восстановления фертильности. Этот период времени требует наиболее тщательного мониторинга больных с ультразвуковым, цитологическим и гистологическим контролем со-

стояния эндометрия, матки и яичников не реже одного раза в 3 месяца.

5. Для самостоятельной гормонотерапии следует отбирать больных только минимальной высоко дифференцированной аденокарциномой. Аденоакантомы эндометрия обладают более высоким риском рецидива заболевания и поражения яичников.

6. Длительное прослеживание за больными в нашей клинике показало, что 77% больных после самостоятельной гормонотерапии были радикально оперированы либо в связи с первичной резистентностью или неполным эффектом, либо в связи с рецидивом заболевания, что не позволяет в практической медицине рекомендовать широкое применение лечения РЭ, сохраняющего фертильность. Этот метод может быть применен только в специализированных клиниках при тщательном мониторинге больных, что не исключает своевременного хирургического компонента лечения в случае рецидива и вместе с тем позволяет реализовать репродуктивную функцию. Возможность поздних рецидивов (после 5 и 10 лет) определяет необходимость в случае сохранения матки длительного пожизненного наблюдения за больными.

Литература

1. Бахидзе Е. В., Максимов С. Я., Челик О. Ф. Частота бесплодия у больных раком эндометрия // *Вопр. онкол.* — 2002. — № 2.
2. Бохман Я. В. Руководство по онкогинекологии. — Л.: Медицина, 1989. — С. 275–336
3. Бохман Я. В., Челик О. Ф., Волкова А. Т., Вишневский А. С. Возможно ли излечение первичного рака эндометрия I стадии с помощью рогетинов. // *Вопр. онкол.* — 1982. — № 3. — С. 34–42.
4. Бохман Я. В., Бонтэ Я., Вишневский и соавт. Гормонотерапия рака эндометрия. — СПб.: Гиппократ. — 1992. — С. 120–135.

5. Вишневский А. С., Максимов С. Я., Цырлина Е. В. и соавт. Клинико-эндокринологические особенности минимального рака тела матки // *Новые подходы к лечению гинекологического рака.* — СПб.: Гиппократ. — 1993. — С. 140–146.

6. В. М. Дильман. Эндокринологическая онкология: Л.: Медицина. — 1983. — С. 183–205.

7. Максимов С. Я. Минимальный рак эндометрия. — СПб.: Гиппократ. — 1994. — С. 129–130.

8. Новикова Е. Г., Чиссов В. И., Чулкова О. Н. и соавт. Органосохраняющее лечение в онкогинекологии. — М., 2000. — С. 68–75.

9. Онкологическая помощь населению // Под ред. В. М. Мерабишвили. — СПб., 2001. — С. 32–40.

10. Онкологические аспекты ановуляции // Под ред. Я. В. Бохмана. — Псков, 1980. — С. 21–28.

11. Фильченков А. А., Стойка Р. С. Апоптоз и рак. — Киев: Морион. — 1999. — С. 132.

12. Andrews W. C., Andrews M. C. Stein-Leventhal syndrome with associated adenocarcinoma of the endometrium // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1960. — Vol. 80. — P. 632–636.

13. Crissman J. D., Azoury R. S., Barnes A. E., Schollhas H. F. Endometrial carcinoma in women 40 years of age or younger // *Obstet. Gynecol.* — 1981. — Vol. 57. — P. 699–704.

14. Farhi D. S., Nosanchuk J., Silverberg S. G. Endometrial adenocarcinoma in women under 25 years old // *Gynecol. Oncol.* — 1986. — Vol. 68. — P. 741–745.

15. Fechner R. E., Kaufman R. H. Endometrial adenocarcinoma in Stein-Leventhal syndrome // *Cancer.* — 1974. — Vol. 34. — P. 444–452.

16. International Agency for Research of Cancer. WHO. Biennial Report 1996–1997. Lyon: IARC. — 1997. — P. 60–69.

17. Jackson R. L., Dockerty M. B. The Stein-Leventhal syndrome: analysis of 43 cases with special

- reference to association with endometrial carcinoma // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1957. — Vol. 73. — P. 161–173.
18. Jobo T., Imai M., Kawaguchi M. et al. Successful conservative treatment of endometrial carcinoma permitting subsequent pregnancy: report of two cases // *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* — 2000. — Vol. 21. — P. 119–122.
19. Kaku T, Yoshikawa H, Tsuda H et al. Conservative therapy for adenocarcinoma and atypical endometrial hyperplasia of the endometrium in young women: central pathologic review and treatment outcome. *Cancer Lett.* — 2001 Jun 10; 167 (1): 39–48.
20. Kempson R. L., Pokorny G. E. Adenocarcinoma of the endometrium in women aged 40 and younger // *Cancer.* — 1968. — Vol. 21. — P. 650–662.
21. Kerr J. F. R., Wyllie A. H., Currie A. R. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics // *Br. J. Cancer.* — 1972. — Vol. 26. — P. 239–257.
22. Kim Y. B., Holschneider C. H., Ghosh K. et al. Progesterin Alone as Primary Treatment of Endometrial Carcinoma in Premenopausal Women. Report of Seven Cases and Review of Literature // *Cancer.* — 1997. — Vol. 79. — N 1. — P. 320–327.
23. Kimmig R., Strowitzki T., Muller-Hocker J. et al. Conservative treatment of endometrial cancer permitting subsequent triplet pregnancy // *Gynecol. Oncol.* — 1995. — Vol. 58. — P. 255–257.
24. Kung F. T., Chen W. J., Chou H. H. Conservative management of early endometrial adenocarcinoma with repeat curettage and hormone therapy under assistance of hysteroscopy and laparoscopy. — *Human Reproduction.* — 1997. — Vol. 12. — N 8. — P. 1649–1653.
25. Lee K. R., Scully R. E. Complex endometrial hyperplasia and carcinoma in adolescents and young women 15 to 20 years of age report of 10 cases // *Int. J. Gynecol. Pathol.* — 1989. — Vol. 8. — P. 201–213.
26. Molecular aspects of cancer and its therapy / Ed A. Mackievich, P. B. Sehgal. — Series «Molecular and cellular biology updates». — Basel, Boston, Berlin: Birkhauser, 1998.
27. Morrow C. P., Bundy B. N., Kurman R. J. et al. Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: a gynecologic oncology group study // *Gynecol. Oncol.* — 1991. — Vol. 40. — P. 55–65.
28. O'Neill R. T. Pregnancy following hormonal therapy for adenocarcinoma of the endometrium // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1970. — Vol. 108. — P. 318–321.
29. Saegusa M., Okayasu I. Frequent nuclear beta-catenin accumulation and associated mutations in endometrioid-type endometrial and ovarian carcinomas with squamous differentiation // *J. Pathol.* — 2001. — Vol. 194. — P. 59–67.
30. Schink J. C., Rademaker A. W., Miller D. S., Lurain J. R. Tumour size in endometrial cancer // *Cancer.* — 1991. — Vol. 67. — P. 2791–2794.
31. Scully R. E., Bonfiglio T. A., Kurman R. J. et al. Histological typing of female genital tract tumors // *World Health Organization International Histological classification of Tumors.* — Berlin: Springer-Verlag. — 1994. — P. 39–63.
32. Thornton J. G. Brown L. A., Wells M., Scott J. S. Letter to the editor. Primary treatment of endometrial cancer with progestagen alone // *Lancet.* — 1985. — Vol. ii. — P. 207–208.
33. Tsoutsoplides G. C. Endometrial adenocarcinoma and the Stein-Leventhal syndrome // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1983. — Vol. 147. — P. 844–845.

ВОЗМОЖНОСТИ УЛУЧШЕНИЯ ДИАГНОСТИКИ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА

Определены эндоскопические варианты хронического эндометрита: гиперпластический и гипопластический (а так же его формы — очаговая и диффузная), являющиеся необходимыми этапами для достижения достоверной диагностики воспалительного процесса эндометрия. Выработан дифференциальный подход забора эндометрия, в зависимости от варианта и степени тяжести ХЭ.

Хронический эндометрит (ХЭ) приводит к нарушению репродуктивной и менструальной функций, является причиной неэффективной гормональной терапии гиперпластических процессов эндометрия [11, 15].

Важнейшим этапом его диагностики остается диагностическое выскабливание стенок полости матки (ДВСПМ) с последующим гистологическим исследованием соскоба [11]. В то же время морфологическая диагностика ХЭ требует от патологоанатома определенного опыта практической работы, знания гистофизиологических особенностей эндометрия и достаточного количества ткани для исследования [4, 13].

Однако природа заболевания ХЭ в силу нарушения регенеративных возможностей эндометрия должна исключать травматичные диагностические исследования, одним из которых является ДВСПМ. Следует согласиться с мнением Е. Е. Вишневской о том, что лечение и обследование больного не должны быть хуже самой болезни [3].

Руководствуясь современным принципом использования щадящих и достоверных методов диагностики в медицине, целью настоящего исследования являлось изучение возможностей оптимизации диагностики ХЭ.

Материалы и методы исследования

Обследованы 126 женщин репродуктивного возраста с циклическими нарушениями менструальной функции в виде гиперполименореи и гипомеменореи. Использованы: анамнестические сведения, рутинные общеклинические и гинекологические исследования, расчет прогестеронового индекса (ПИ)

по методике В. Г. Орловой и соавт. [5]. Ультразвуковое исследование проводилось на аппарате «АЛОКА1700-SSD». Эндоскопическое обследование выполняли гистероскопом «Karl Storz» с применением оптической трубки «Hopkins», имеющей пятикратное увеличение. Операция выполнялась с 3 по 11 дни менструального цикла жидкостным методом. Под контролем гистероскопа прицельно выполняли забор эндометрия для гистологического и цитологического исследований эндометрия. Микробиологическое исследование шейки матки и эндометрия проводили культуральным методом и с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием критерия Стьюдента. За статистически значимые принимались различия при величине достоверности $p < 0,05$.

После проведенного обследования больные были разделены на 2 группы: 1-я группа (основная) — 67 (53,2%) женщины, больных ХЭ, а также больные доброкачественными заболеваниями эндометрия (полипы, очаговая гиперплазия эндометрия) и миометрия (миома матки, эндометриоз) в сочетании с ХЭ; 2-я группа сравнения — 59 (46,8%) женщины, страдающих одноименными заболеваниями матки без ХЭ.

Результаты исследования и обсуждение

Симптоматика ХЭ складывалась из не резко выраженного болевого синдрома в нижних отделах живота, не связанного с фазами менструального цикла, нарушения менструальной функции по типу гиперполименореи и гипомеменореи. Последняя была характерна

только для больных основной группы и отмечалась у каждой третьей пациентки (33,4%).

В основной группе больных в 61,2% случаев ХЭ сочетался с полипами, гиперплазией эндометрия, эндометриозом, в связи с чем продолжительность менструального кровотечения превалировала над таковой в группе сравнения ($11,7 \pm 1,6$ и $8,8 \pm 1,3$ дней $p < 0,05$). До начала заболевания менструальная и фертильная функции у больных обеих групп нарушены не были. После заболевания вторичное бесплодие и привычное невынашивание отмечалось достоверно чаще у больных основной группы (18,1% и 8,4% $p < 0,01$).

Развитию заболевания способствовало осложненное течение родов и послеродового периода (преждевременные роды, субинволюция матки и лохиометра, плотное приращение плаценты, эндометрит), отмеченные у каждой второй больной основной группы ($p < 0,05$). У 36,3% женщин этой группы были проведены интраматочные вмешательства (ручное обследование полости матки, вакуум аспирация и выскабливание стенок полости матки), количество которых существенно превышало эти показатели в группе сравнения (13,6%). Установлено, что в большинстве случаев инфицирование генитального тракта у больных основной группы было вызвано ранним началом половой жизни, непостоянством половых партнеров, прерыванием незапланированной беременности, предшествовавшей родам.

Следует особо отметить роль внутриматочных контрацептивов (ВМК) в развитии ХЭ, которые вызывали симптоматику заболевания при относительно коротком сроке их применения ($2,3 \pm 1,6$). Имеющийся факт указывает на поверхностное обследование женщин до введения контрацептива, которое ограничивалось лишь поиском рутинных инфекций: гонореи, трихомониаза, сифилиса.

Практически у половины больных основной группы ранее применялись различные виды инвазивных гинекологических операций, в том числе ДВСПМ, с помощью которого в 35,6% случаев был диагностирован ХЭ, однако у 28,5% пациенток гистологическое исследование не имело диагностической ценности из-за получения скудного соскоба эндометрия. После выполнения данной операции у каждой четвертой женщины произошло обострение хронического сальпингита, у 2 из них были диагностированы воспалительные образования придатков матки. В остальных случаях (21,1%) женщины отмечали усиление или снижение количества менструальных кровотечений, а также появление болевого синдрома. Следовательно, ДВСПМ для верификации эндометрита не являлось оптимальным методом диагностики, более того, в каждом 3-м случае приводило к нарастанию симптомов заболевания. Однотипность подхода в решении вопроса о необходимости применения выскабливания эндометрия, как метода диагностики и лечения метроррагий, отсутствие оценки прогностических факторов риска, вызываемых данным вмешательством, способствовало росту и отягощению хронического воспалительного процесса эндометрия.

Лабораторное исследование крови показало нормальное содержание количества эритроцитов, лейкоцитов и клеток лейкоцитарного ряда.

У большинства больных основной группы (91,3%) данные ПИ соответствовали цифрам полноценной секреторной фазы менструального цикла ($167,6 \pm 4,11$). В группе сравнения данные ПИ были в рамках нормы только у 52,1% больных ($156 \pm 7,65$), у остальных пациенток — неполноценная лютеиновая фаза и ановуляторные менструальные циклы. Таким образом, полученные в основной группе показатели ПИ позволили логично сосредоточить внимание

на воспалительных изменениях эндометрия, приводящих к ИМФ.

Эхографические признаки патологических изменений матки были обнаружены у 88,1% пациенток основной группы, среди которых количество пациенток с ХЭ составило 38,8%. В группе сравнения преобладала ультразвуковая картина внутреннего эндометриоза, очаговой гиперплазии эндометрия (47,4%; $p < 0,01$). Характерными признаками ХЭ являлись: различная толщина М-эхо, отсутствие четкого контура между эндо- и миометрием, расширенные спиралевидные сосуды эндометрия, гиперэхогенные включения в структуре миометрия и эндометрия. Однако подобные включения в эндо- и миометрии были также характерны для гиперплазии эндометрия и для эндометриоза, что не позволяло сделать точное заключение о наличии ХЭ.

Эндоскопическая картина ХЭ отмечалась у 92,5% (62) пациенток основной группы (табл.1). Макроскопические особенности хронического воспаления функционального слоя матки, обусловленные нарушением процессов роста и регенерации эндометрия, позволили выделить и описать 2 эндоскопических варианта ХЭ — гиперпластический и гипопластический. Визуальная оценка степени распространения воспалительного процесса эндометрия дала возможность охарактеризовать формы ХЭ — очаговую и диффузную.

Очаговая форма гиперпластического варианта ХЭ, диагностируемая у 42% больных (28), характеризовалась наличием обособленных участков утолщенной гиперемированной слизистой на фоне неизмененного эндометрия. Вследствие чередования таких участков стенки эндометрия имели «слоистый» рельеф. В 38,2% случаев при данной форме ХЭ отмечались полипы эндометрия, в четверти случаев очаги эндометриоза (24,6%). При данном

Структура заболеваний матки, диагностированных методом гистероскопии у больных с циклическими НМФ

Патологические формы заболеваний	Основная группа (n=67)	Группа сравнения (n=59)	(p)
Хронический эндометрит	62-92,5%		
Эндоцервицит	27-40,2%	13-22%	$p < 0,05$
Синехии	25-37,3%	11-18,6%	$p < 0,05$
Полипы эндометрия	24-35,8%	13-22%	$p > 0,05$
Гипоплазия эндометрия	23-34,3%		
Эндометриоз	12-17,9%	23-38,9%	$p < 0,05$
Очаговая гиперплазия эндометрия	9-13,4%	21-40,6%	$p < 0,01$
Полипы цервикального канала	9-13,4%	2-3,3%	$p < 0,01$
Миома	7-10,4%	11-18,6%	$p > 0,05$
Аномалии развития матки	3-4,4%		
Диффузная гиперплазия эндометрия		2-3,3%	
Патологии не обнаружено		2-3,3%	

варианте менструации имели характер гиперполименореи со средней продолжительностью $9,5 \pm 1,6$ дней.

Диффузная форма гиперпластического варианта ХЭ, обнаруженная у 23,8% женщин (16), отличалась от предыдущего варианта выраженными процессами дисрегенерации эндометрия тотального характера. При удалении эндометрия отмечалась отечность, гиперемия стенок матки, их кровоточивость. При данном варианте ХЭ менструации характеризовались наибольшей интенсивностью и продолжительностью ($11,6 \pm 1,8$ дней).

Гипопластический вариант ХЭ был диагностирован у 34,3% женщин (23). Эндоскопическое исследование показало снижение пролиферативной-регенеративной способности эндометрия. В ряде случаев регенерация слизистой эндометрия превышала сроки физиологической регенерации в 2 раза и наблюдалась на 5-6 день менструального цикла. Тонкий эндометрий способствовал четкой визуализации сосудов, обилие которых придавало ярко-красную окраску слизистой матки. Взятие биопсии сопровождалось умерен-

ной кровоточивостью плотных стенок матки. При данном эндоскопическом варианте эндометрита у пациенток отмечались скудные циклические менструации (гипоменорея), средняя продолжительность которых составила $2,4 \pm 0,5$ дней.

По данным различных авторов, ХЭ характеризуется неравномерной ярко-розовой или красной окраской слизистой матки, независящей от фаз менструального цикла [7, 9]. Анализ проведенных нами исследований позволил расширить перечень несомненных признаков ХЭ, которыми являлись: повышенная кровоточивость слизистой эндометрия при взятии биопсии (88,1%), нарушение регенерации и отторжения эндометрия (85,1%), «рыхлый» отечный эндометрий с участками гиперемии и кровоизлияний (65,6%).

Следует отметить, что в ряде случаев различная степень выраженности эндоскопических признаков хронического воспаления эндометрия не позволяла сделать обоснованное заключение о наличии ХЭ. Наиболее информативным являлось сопоставление эндоскопических вариантов ХЭ с характером ИМФ. Наличие чет-

ких параллелей между гистероскопической картиной эндометрита и клиническими эквивалентами ИМФ дало основание объединить эти составляющие в 2 клинико-эндоскопических варианты (табл.2). Использование данной таблицы позволяет сделать заключение о варианте и форме эндометрита, и тем самым индивидуализировать морфологическое исследование эндометрия (гистологическое или цитологическое, лучше их сочетание).

Гистологическими признаками ХЭ являлись очаговая лимфоидная, гистиоцитарная и плазмноклеточная инфильтрация стромы эндометрия. У больных с гиперпластическим вариантом ХЭ отмечалось формирование лимфоидных фолликулов в строме эндометрия, вокруг желез, сосудов эндометрия. При гипопластическом варианте эндометрита у пациенток наблюдались склеротические изменения стромы функционального слоя матки, формирование гипопластического эндометрия пролиферативного типа, а также выраженный фиброз стромы и кистозно-расширенные железы эндометрия. Исходом данного варианта являлся склероз стромы функционального слоя матки с атрофией желез эндометрия. Следует отметить, что при гипопластическом варианте гистологическая диагностика ХЭ в 26,1% исследований была не информативна (обрывки эндометрия пролиферативного типа, сгустки крови). Скудное количество материала не позволяло адекватно оценить характер патологического процесса эндометрия. Между тем цитологическое исследование позволило определить признаки хронического воспаления эндометрия у 82,2% больных основной группы. С одной стороны отмечались атрофически-дегенеративные изменения клеток призматического эпителия, с другой, — репаративные и пролиферативные процессы. В четверти случаев были обнаружены дистрофические изменения клеток и воспалительная дисплазия

Клинико-эндоскопические признаки хронического эндометрита

Разновидности признаков хронического эндометрита		Варианты ХЭ		Формы ХЭ		
		гиперпластический	гипопластический	очаговая	диффузная	
Длина полости матки по зонду	уменьшена	-	+/-	-	-/+	-
	не изменена	++	-/+	+	-/+	+
Состояние слизистой эндометрия	Очаговая гиперемия	1/-	+	+++	-	+
	Тотальная гиперемия	±	±	-	/	-
	Сосудистый рисунок выражен	+++	-/+	+++	+	+
	Сосудистый рисунок не выражен	-	+	-	-/+	-
	Изолированная гипертрофия эндометрия	+++	-	+++	-	+
	Тотальная гипертрофия эндометрия	-/+			+++	-
	Гипоплазия эндометрия	-	+++	-	-/+	+
	Нарушение отторжения эндометрия	+++	+	+++	++	+
	Стенит	±	+++	+	++	+
Деформация полости матки		±	+	=	-/+	-
Типы НМФ	Гиперполименорея	+/-		+++	+/-	±
	Гиперменорея	-	-	++	++	++
	Гипоменорея	-	+++	-	-/+	++
Гипертрофия слизистой цервикального канала		+++	±	+++	+	+

Ключевые обозначения: 1. - признак положительный;
2. - признак отрицательный;
3. +/- признак преимущественно положительный у > 50%;
4. -/+ признак преимущественно отрицательный у < 50%;
5. ± признак наблюдается редко;
6. -, ++, +++ степень выраженности признака

эндометрия. Полученные результаты являлись ценными с точки зрения морфологической оценки клеток гипопластического эндометрия, особенно в тех случаях, где гистологическое исследование не было исчерпывающим.

С помощью цитологических исследований слизистой эндометрия у 92,5% больных ХЭ были выявлены косвенные признаки поражения клеток возбудителями инфекций, передающихся половым путем (ИППП). Реактивные из-

менения клеток эндометрия, характерные для вирусов простого герпеса, хламидий определялись у каждой пятой пациентки с гипертластическим вариантом ХЭ (26,7%); в отличие от них, у больных с гипопластическим вариантом эндометрита были выявлены косвенные признаки герпетического поражения эндометрия (34,7% $p < 0,01$). Полученные результаты подтверждали участие возбудителей ИППП в генезе воспалительного процесса в матке.

Достоверность полученных данных в 97,5% случаев была подтверждена результатами ПЦР. Высокая частота совпадений полученных результатов позволит применять цитологическое исследование эндометрия в качестве скринингового метода выявления ИППП для их целенаправленного поиска специфическими методами диагностики. Более того, если учесть мнение ряда авторов об эмпирическом подходе к терапии хронических заболеваний гениталий, то цитологическое исследование эндометрия дает возможность применять этиологическое лечение с учетом обнаруженных реактивных изменений клеток и считать его оправданным [1, 14].

Анализ результатов микробиологического исследования показал, что для диагностики ХЭ данный метод не является необходимым, поскольку его результативность составила лишь 22,8% (скудный рост эпидермального стафилококка).

Сравнительный анализ полученных результатов показал, что в диагностике ХЭ возможности УЗИ были ограничены из-за сопутствующей патологии эндо- и миометрия, которая давала похожую с эндометритом эхографическую картину (38,8%). Таким образом, следует согласиться с мнением С. Г. Хачкурузова об отсутствии специфических ультразвуковых признаков ХЭ [12].

Диагностическая значимость гистероскопии в определении очаговых форм ХЭ была наибольшей в сравнении с другими методами. Она способствовала топической и нозологической конкретизации патологии эндометрия. В сочетании с анализом клинических данных (характер НМФ) гистероскопия позволяла менее травматично выполнить следующий этап диагностики — биопсию эндометрия, от которой зависело дальнейшее течение воспалительного процесса, если учесть, что регенеративные возможности тканей при ХЭ нарушены.

Поскольку у 58,2% обследованных нами больных воспалительные

изменения слизистой матки имели очаговый характер, то повышению частоты гистологической верификации ХЭ способствовала биопсия эндометрия, проведенная под контролем прямого оптического обследования. Наличие очаговых форм хронического эндометрита подчеркивало низкую информативность и нецелесообразность ДВСНМ (35,6%), поскольку при выполнении этого метода не исключался элемент случайности. Для диагностики гипопластического варианта ХЭ достаточно было выполнить цитологическое исследование, как менее травматичное и более информативное, чем биопсия эндометрия ($p < 0,01$). По этому поводу наши данные согласуются с мнением А. Я. Бохмана и соавт., которые считают, что для исследования атрофированного эндометрия цитологический метод является наиболее информативным [2].

Таким образом, комплексное применение гистероскопии, цитологического и гистологического методов исследования позволило повысить качество диагностики хронического эндометрита на 64,6% в сравнении с традиционным ДВСНМ, а также избежать посттравматических и воспалительных осложнений.

Литература

1. Анкирская А. С. Проблемы хронической (персистирующей) хламидийной инфекции // *Акушерство и гинекология*. — 1999. — № 3. — С. 8–10.
2. Бохман Я. В., Вихляева Е. М., Вишневецкий А. С. Функциональная онкогинекология. — Мир: Москва. — 1992.
3. Е. Е. Вишневецкая, Я. В. Бохман. Ошибки в онкогинекологической практике. Справ. пособие. — Выш. Шк., 1994. — 288 с.
4. Кондриков Н. И. Биопсия эндометрия в гинекологической практике // *Акушерство и гинекология*. — 1989. — № 4. — С. 68–74.
5. Орлова В. Г., Сафарян Г. М. Недостаточность лютеиновой фазы // *Акушерство и гинекология*. — 1985. — С. 11–13.
6. Марченко Л. А., Висневич И. Э. и др. Этиологическая структура хронического эндометрита. Доклад 1 — интернационального конгресса по инфекционным заболеваниям в акушерстве и гинекологии. — Италия 1992. — С. 125–126.
7. Пшеничникова Т. Я., Кузнецова Т. В., Земм К., Волков Н. И. Практическое руководство по оперативной эндоскопии в клинике женского бесплодия. // *Всесоюзный научно-исследовательский центр по охране здоровья матери и ребенка М.З. СССР*. — 1991. — С. 39–40.
8. Савельева Г. М., Антонова Л. В., Евсеев А. А. и др. *Вест. РАМН*. — 1997; 2: 12–6.
9. Савельева Г. М. Эндоскопия в гинекологии. — М.: Медицина, 1999.
10. Серов В. Н., Шахтмейстер И. Я., Чеботарев В. В. Значение генитальных инфекций в формировании распространенных гинекологических заболеваний и их современное лечение. // *Информационное письмо для врачей-гинекологов, венерологов*. — М., 1997. — С. 28.
11. Сметник В. П., Тумилович Л. Г. *Неоперативная гинекология* // СПб.: Сотис, 1995.
12. Хачкурузов С. Г. Ультразвуковое исследование в гинекологии. Симптоматика. Диагностические трудности и ошибки. — СПб.: 1998–1999. — С. 456.
13. Хмельницкий О. К. Патоморфологическая диагностика гинекологических заболеваний // *Руководство*. Сотис, СПб. — 1999. — 466 с.
14. Яглов В. В. *Гинекология*. — 2001. — Т. 3. — № 3. — С. 93–97
15. Michels-T. C. *Chronic endometritis* // *Am-Fam-Physician*. — 1993 Jun; 52 (1): 217–22.

ЗНАЧЕНИЕ ХРОНОБИОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ПРИ САНАТОРНО-КУРОРТНОМ ЛЕЧЕНИИ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Научно-исследовательский Центр
курортологии и реабилитации
Черноморского зонального управления
специализированных санаториев МЗ РФ,
г. Сочи

В статье приведены результаты исследования эффективности комплексного санаторно-курортного лечения больных с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза в различных сезонах года в условиях влажных субтропиков. Изучена динамика психоэмоционального состояния, вегетативной реактивности, состояния защитно-приспособительных механизмов гомеостаза в зависимости от вида применяемой бальнеотерапии (сероводородной и йодобромной) в прохладный и теплый периоды года. Представлены рекомендации по дифференцированному восстановительному лечению пациенток с различными вариантами клинического течения хронических воспалительных заболеваний внутренних гениталий и сопутствующих им осложнений в условиях влажных субтропиков.

На важность учета биоритмов человека и климатических факторов при проведении лечения указывают результаты многочисленных исследований [3, 4, 8, 9]. Практически все живые организмы сосуществуют в рамках многочисленных ритмов, детерминированных экзо- или эндогенными факторами [6, 7, 10]. Особенностью большинства курортов является различная выраженность климатических и природных физических лечебных факторов в различные сезоны года [1, 2, 3, 5]. Целью нашей работы явилось выявление значения хронобиологических факторов для санаторно-курортного лечения больных с хроническими воспалительными заболеваниями внутренних гениталий.

Материал и методы исследования

Обследовано 403 пациентки с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза (ХВЗОТ), проходивших санаторно-курортное лечение (СКЛ) в различные климатические сезоны в условиях влажных субтропиков на сочинском курорте.

Кроме клинического и гинекологического обследований, биохимического исследования крови и исследования иммунного статуса, нами проведено углубленное исследование нервно-психической сферы и вегетативной нервной системы (ВНС) у пациенток с ХВЗОТ.

Изучение психоэмоционального состояния больных проводилось при помощи психологических тестов: САН (самочувствие, активность, настроение) с балльной оценкой от 1 до 210 баллов

(декомпенсированному состоянию соответствовали результаты до 70 баллов, субкомпенсированному — от 70 до 140 баллов, компенсированному — свыше 140 баллов); проба Делбо-Рубинштейна с балльной оценкой уровня самооценки; проба Лурии; проба Шульте-Горбова в простом варианте.

Состояние вегетативной нервной системы изучалось на основании определения вегетативного тонуса с помощью опросника для выявления вегетативных нарушений, предложенного А. Д. Соловьевой (1981 г.) и определения индекса Кердо, вегетативное обеспечение деятельности оценивалось по результатам клино-ортоstaticеской пробы.

Уровень адаптационно-приспособительных реакций организма определялся согласно методики Гаркави Л. Х. (1977), по соотношению лимфоцитов и сегментоядерных нейтрофилов. Все исследования выполнялись до и после лечения.

Санаторно-курортное лечение пациенток с ХВЗОТ включало климатотерапию, талассотерапию, лечебную физкультуру, гидропроцедуры, сероводородную или йодобромную бальнеотерапию в виде общих ванн и влагающих орошений, КВЧ-терапию (с воздействием на органоспецифические зоны или корпоральные точки акупунктуры общего и местного действия), ручной массаж. Больные были разделены на две равнозначные по количеству и клиническим характеристикам группы: 1 группа (232 пациентки) получала комплексное лечение, включавшее сероводородную бальнеотерапию, 2 группа (171 больная) — йодобромную бальнеотерапию.

Нами сопоставлены результаты исследований в различные фазы менструального цикла пациенток и в три сезона года, характерных для влажных субтропиков (прохладное время года — с ноября по март, теплое время года — с апреля по июнь и с сентября по октябрь, жаркий период — июль и август).

Результаты исследования и обсуждение

Средний возраст обследованных пациенток от 19 до 36 лет составил $24,7 \pm 0,47$ года. Длительность заболевания варьировалась от 1 до 6 и более лет, составив в среднем $4,7 \pm 0,24$ года. Ановуляторный менструальный цикл диагностирован у 52% больных, недостаточность лютеиновой фазы менструального цикла у 41% обследованных, гипофункция яичников — в 34% случаев. Гиперандрогения была диагностирована у 18% обследованных, гиперпролактинемия — в 14,5% случаев. Первичным бесплодием страдали 36% пациенток, вторичным — 58%, невынашивание беременности — 1,5% больных.

Для больных хроническими воспалительными заболеваниями внутренних гениталий, осложненных бесплодием характерны донозологические изменения нервно-психической сферы. Компенсированное психоэмоциональное состояние до начала СКЛ выявлено у 44% пациенток, субкомпенсированное у 49%, а декомпенсированное у 7% обследованных. Самооценка больных ХВЗОТ была занижена. Значимых нарушений кратковременной памяти при исследовании выявлено не было (средние показатели составили $6,7 \pm 0,13$ запомненных слова), однако среди пациенток с декомпенсированным психоэмоциональным состоянием результаты, полученные в пробе Лурии, были достоверно снижены ($4,6 \pm 0,23$). Результаты пробы Шульце-Горбова выявили снижение темпов сенсомоторных реакций среди пациенток с ХВЗОТ, прибывающих на курорт, среднее

время выполнения пробы составило $42,7 \pm 3,2$ секунды. Существенных отличий ПЭПЛ у пациенток, прибывающих на СКЛ в различные климатические сезоны, выявлено не было.

Вегетативный тонус пациенток до начала лечения был достоверно снижен у 58% обследованных: в 1 фазу менструального цикла парасимпатическая активность преобладала у 38%, симпатическая у 47%, эутопическое состояние имело место у 15% больных, во 2 фазу менструального цикла парасимпатическая активность преобладала у 44%, симпатическая у 55%, эутопическое состояние имело место у 11% пациенток. Синдром вегетативной дисфункции был характерен для 80% пациенток. Анализ результатов клинорто статической пробы до начала лечения выявил: нормотонический тип реагирования в 53% случаев, асимпатикотонический — 42%, гипердиастилический — у 5% пациенток. До начала лечения состояние ВНС у обследованных в различные сезоны года было сходным.

При определении уровня защитно-приспособительных реакций организма по Гаркави (до начала лечения) нами выявлено состояние повышенной активации с преобладанием неполноценных реакций более чем у 60% больных (табл. 1, 2).

Все больные, проходившие СКЛ в клинике НИЦКиР, к концу лечения отмечали положительную динамику общего состояния, снижение выраженности болевого синдрома, нормализацию менструального цикла. Все больные, получавшие на фоне комплексного СКЛ сероводородную бальнеотерапию в виде общих ванн и/или влажных орошений, в прохладный и теплый сезоны года к окончанию лечения находились в компенсированном психоэмоциональном состоянии, в жаркие месяцы с компенсированным — было выписано 88%, с субкомпенсированным психоэмоциональным состоянием — 12% обследованных. Наибольшая

динамика результатов теста САН между исходным и конечным состоянием отмечена в прохладный период года — $49,9 \pm 3,8$ балла, а в жаркие месяцы при одинаковом исходном состоянии динамика была в два раза меньше. Достоверных различий в изменении уровней самооценки, кратковременной памяти и темпах сенсомоторных реакций в различные климатические сезоны мы не выявили.

Вегетативный тонус претерпел максимальные изменения в теплое время года. При сравнении динамических изменений вегетативного тонуса в зависимости от фазы менструального цикла, можно отметить, что при начале СКЛ во 2 фазу отмечается более интенсивная стимуляция симпатического звена ВНС: к окончанию лечения симпатикотония была характерна для 70% пациенток, что можно расценивать как состояние гиперактивации. При дебюте лечения, приходившемся на 1 фазу менструального цикла при выписке во 2 фазу физиологическая симпатикотония диагностировалась менее чем у 50% пациенток.

Нормализация вегетативного обеспечения деятельности происходила более выражено в прохладное и теплое время года в среднем при выписке нормотонический тип реагирования отмечен у 65% пациентов; наилучшие результаты получены в апреле и октябре — 75%. Восстановление оптимального вегетативного обеспечения было более выражено при воздействии КВЧ-терапии на точки акупунктуры, начавшем со 2 фазы менструального цикла, когда к выписке у 100% пациенток диагностировался нормотонический тип реагирования, против 20% случаев при начале лечения, приходившемся на 1 фазу менструального цикла. При отпуске КВЧ-терапии на рефлексогенные зоны, достоверной зависимости эффективности СКЛ от фазы менструального цикла женщины, на которую приходилось начало курса реабилитации, не отмечено.

Динамика реакций адаптации на фоне комплексного санаторно-курортного лечения, включающего сероводородную бальнеотерапию в различные времена года

Тип реакции	Прохладный период ноябрь–март		Теплое время года апрель–июнь, сентябрь и октябрь		Жаркий период июль и август	
	До лечения (n=65)	После лечения (n=46)	До лечения (n=93)	После лечения (n=69)	До лечения (n=26)	После лечения (n=21)
Тренировки	-	1	1 (1%)	2 (2%)	-	-
Спокойной активации	15 (23%)	14 (30%)	23 (24%)	24 (34%)	8 (30%)	3 (14%)
Полноценные	3 (4%)	6 (13%)	11 (11%)	11 (15%)	4 (15%)	2 (9%)
Неполноценные	12 (16%)	8 (17%)	12 (12%)	13 (18%)	4 (15%)	1 (9%)
Повышенной активации	47 (72%)	31 (67%)	69 (74%)	43 (62%)	18 (69%)	18 (75%)
Полноценные	4 (6%)	6 (13%)	29 (31%)	20 (28%)	5 (19%)	6 (28%)
Неполноценные	43 (66%)	25 (54%)	40 (43%)	23 (36%)	13 (50%)	12 (57%)
Стресс	-	-	-	-	-	-
Всего полноценных	9 (13%)	11 (23%)	41 (44%)	33 (47%)	9 (34%)	8 (38%)
Всего неполноценных	56 (87%)	35 (77%)	52 (55%)	36 (52%)	17 (65%)	13 (61%)

Таблица 2

Динамика реакций адаптации на фоне комплексного санаторно-курортного лечения, включающего йодобромную бальнеотерапию в различные времена года

Тип реакции	Прохладный период ноябрь–март		Теплое время года апрель–июнь, сентябрь и октябрь		Жаркий период июль и август	
	До лечения (n=63)	После лечения (n=55)	До лечения (n=79)	После лечения (n=58)	До лечения (n=15)	После лечения (n=12)
Тренировки	4 (6%)	3 (5,5%)	2 (2,5%)	5 (8,6%)	1 (6%)	2 (16%)
Спокойной активации	12 (19%)	11 (20%)	13 (16%)	20 (34%)	5 (33%)	1 (8%)
Полноценные	4 (6%)	7 (12,7%)	4 (5%)	9 (13%)	2 (13%)	1 (8%)
Неполноценные	8 (12,6%)	4 (7,3%)	9 (11%)	11 (18%)	3 (20%)	-
Повышенной активации	47 (74,6%)	40 (72,7%)	64 (81%)	33 (56%)	9 (60%)	9 (75%)
Полноценные	12 (19%)	11 (20%)	15 (18%)	3 (5%)	3 (20%)	1 (8%)
Неполноценные	35 (55%)	29 (53%)	49 (62%)	30 (51%)	6 (40%)	8 (64%)
Стресс	-	-	-	-	-	-
Всего полноценных	20 (32%)	22 (40%)	21 (26%)	17 (29%)	6 (40%)	4 (32%)
Всего неполноценных	43 (68%)	33 (60%)	58 (73%)	41 (70%)	9 (60%)	8 (64%)

Для прохладного и теплого климатических сезонов характерна наибольшая динамика защитно-приспособительных реакций: доля реакций спокойной активации выросла с 24,5% до 42,5%, число реакций повышенной активации снизилось с 75,5% до 57,5%,

доля неполноценных реакций снизилась с 68% до 54% случаев (табл. 1, 2). В среднем же наиболее значимые сдвиги реакций адаптации, на фоне сероводородной бальнеотерапии были характерны для прохладного периода, на фоне которого после СКЛ доля

полноценных реакций возросла почти вдвое. Усредненная динамика других характеристик адаптационных реакций в прохладный и теплый периоды была сходной. Для жарких же месяцев — июля и августа, направленность динамики защитно-приспособительных

реакций была совершенно другой: снижалась доля реакций спокойной активации, нарастало количество неполноценных реакций, что можно расценивать как гиперактивацию.

Анализ показателей ПЭПЛ и ВПС и пациенток, получавших КВЧ-терапию, сочетанную с йодобромной бальнеотерапией в виде общих ванн и или влагалличных орошений, показал, что наилучшая динамика психоэмоционального состояния характерна также для теплого времени года, несмотря на то, что в этот период на курорт прибывает большая часть пациентов в субкомпенсированном состоянии. Различий в изменении уровней самооценки, кратковременной памяти и темпах сенсорных реакций в различные климатические сезоны мы не обнаружили.

Динамика же вегетативного тонуса наиболее всего была выражена в жаркие месяцы года. В среднем при начале СКЛ во 2 фазу менструального цикла отмечался симпатомиметический эффект: к окончанию лечения, приходившемуся на 1 фазу менструального цикла симпатическая активация преобладала у 75% пациенток. При дебюте лечения, совпавшем с 1 фазой менструального цикла, к завершению СКЛ более 60% больных выписывались с вегетативным тонусом, соответствующим физиологическому ритму вегетативной активности на протяжении менструального цикла.

Восстановление вегетативного обеспечения деятельности в жаркий период года происходило недостаточно активно: с нормотоническим типом реагирования в КОП было выписано только 50% больных против 81–87% пациенток в прохладный и теплый периоды. Наилучшие результаты КОП были отмечены у пациентов, проходивших СКЛ в апреле и октябре. При начале СКЛ, включавшего йодобромную бальнеотерапию и КВЧ-терапию на органоспецифичные зоны, лучшие результаты

получены в 1 фазу менструального цикла: с нормотоническим типом реагирования было выписано 93%, во 2 фазу — только 80% обследованных. При отпуске КВЧ-терапии на корпоральные точки акупунктуры общего и местного действия динамика восстановления вегетативного обеспечения деятельности была противоположной: при начале СКЛ со 2 фазы менструального цикла с нормотоническим типом реагирования было выписано 100% больных, при дебюте лечения, приходившемся на 1 фазу, — 70% обследованных.

Наибольшие изменения уровня адапционных реакций у больных с ХВЗОТ после СКЛ получены в апреле и октябре, когда доля реакций спокойной активации возросла с 16% до 37%, количество полноценных реакций увеличилось с 21,6% до 37% случаев.

Средняя эффективность комплексного СКЛ, включавшего КВЧ-терапию в сочетании с сероводородной или йодобромной бальнеотерапией, в прохладный период года была практически одинакова и составила 86%. В теплый период года она выше на фоне сероводородной бальнеотерапии, чем при йодобромной — 95% и 87% соответственно. В жаркие месяцы это соотношение сохраняется — 99% и 92% соответственно. Показатели эффективности СКЛ в прохладное время года были выше при применении методик, сочетавших общие ванны с влагалличными орошениями сероводородной или йодобромной водой и КВЧ-терапией на органоспецифичные зоны: результативность применения данных схем СКЛ достигала 98% и не уступала по эффективности показателям, полученным в жаркое время года, а по выраженности и физиологичности сдвигов ПЭПЛ, состояния ВПС и адапционно-приспособительных реакций даже их превосходила. Схемы лечения гинекологических больных с ХВЗОТ в прохладный период года, по-видимому, должны включать максимально воз-

можный спектр бальнеопроцедур, а в жаркое время года в условиях влажных субтропиков можно использовать методики с преимущественной ориентацией на климатолечение, талассотерапию, сочетанные с применением физиотерапевтических методов воздействия.

Зависимость эффективности СКЛ от фазы менструального цикла демонстрирует, что при дебюте лечения, приходившемся на 1 фазу, с улучшением различной степени выраженности выписано 82,5% пациенток, на 2 фазу — 87,5% обследованных. Наилучшие результаты лечения выявлены у пациенток с длительностью заболевания от 3 до 6 лет: средняя эффективность СКЛ данной группы больных с ХВЗОТ составила 94,7%. При оценке эффективности лечения пациенток в зависимости от степени выраженности патологического процесса мы отметили, что для больных с ХВЗОТ в стадии нестойкой ремиссии, в стадии стойкой ремиссии и пациенток, перенесших оперативное лечение на придатках матки, наибольший процент улучшения (85,4%) получен в прохладный период года, в теплое время года количество больных, выписанных с улучшением, колебалось от 64,7% до 72,9%. В жаркие месяцы наибольшая эффективность (78,8%) имела место у больных с ХВЗОТ в стадии стойкой ремиссии. Для пациенток с ХВЗОТ в стадии нестойкой ремиссии и больных с ХВЗОТ, сочетающимися с нейроэндокринной гинекологической патологией, а таких больных на курорт приезжает около 45%, прохождение СКЛ в жаркие месяцы неблагоприятно — с улучшением было выписано только 54,4% обследованных. Наиболее оптимальным периодом для прохождения СКЛ в условиях влажных субтропиков для больных с хроническими воспалительными заболеваниями внутренних гениталий, осложненных нейроэндокринной патологией, по нашим данным, является теплое время

года, когда эффективность лечения максимальна: со значительным улучшением вытисывается 17,2%, с улучшением 69%, с небольшим улучшением 13,8% пациенток.

Таким образом, учет особенностей климатического сезона при подборе индивидуальной схемы СКЛ оказывает достоверное влияние на его эффективность и может играть существенную роль в комплексном лечении больных с хроническими воспалительными заболеваниями внутренних гениталий.

Литература

1. Боголюбов В. М., Пономаренко Г. Н. Общая физиотерапия. — М.: Медицина, 1999.

2. Бокша В. Г., Богуцкий Б. В. Медицинская климатология и климатотерапия. — Киев : Здоровье, 1980.

3. Боровская В. Д., Мельникова Т. В., Лопатинский В. В. Сравнительная эффективность лечения в Сочи женщин с воспалительными заболеваниями органов малого таза, проживающих в различных климатогеографических регионах России / *Вопр. Курортологии.* — 1994. — № 4. — С.27–31.

4. Воронин Н. М., Волкова Л. П. Об учете физиологических ритмов при санаторно-курортном лечении / *Вопр. курортологии.* — 1971. — № 3. — С. 220–222.

5. Воронин Н. М. Основы медицинской и биологической климатологии. — М.: Медицина, 1981.

6. Голиков А. И., Голиков П. П. Сезонные биоритмы в физиологии и патологии. — М.: Медицина, 1973.

7. Никберг И. И., Ревуцкий Е. Л., Сакали Л. И. Гелиометеотропные реакции человека. — Киев: Здоровье, 1986.

8. Оранский И. Е. Природные лечебные факторы и биологические ритмы. — М.: Медицина, 1988.

9. Стругацкий В. М. Физические факторы в акушерстве и гинекологии. — М.: Медицина, 1981. — 184 с.

10. Суплотов С. Н., Баркова Э. Н. Суточные и сезонные ритмы перекисей липидов и активность супероксидмутазы в эритроцитах у жителей средних широт и Крайнего Севера / *Лаб.дело.* - 1996. — № 8. — С. 459–463.

КОЛЬПОСКОПИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЦЕРВИКАЛЬНОЙ ОНКОТРОПНОЙ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ (HPV) ИНФЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ШЕЙКИ МАТКИ

С целью оценки кольпоскопических проявлений цервикальной онкотропной папилломавирусной инфекции при различных патологических процессах шейки матки было обследовано 693 пациентки, из них 298 — с фоновой патологией, 57 — с цервикальными дисплазиями слизистой 1–3 степеней, 50 — больных раком шейки матки, 288 — клинически здоровых женщин. Всем пациенткам проводилось бимануальное обследование, взяты цервикальные мазки для цитологического анализа, кольпоскопия шейки матки, ПЦР-диагностика HPV16/18-инфекции. Установлено большое разнообразие кольпоскопических проявлений HPV-инфекции: зоны атипичных сосудов, участки лейкоплакии, поля атипичного эпителия, йоднегативные участки. У вирус-позитивных больных преобладают признаки злокачественности эпителия шейки матки, что связано с воздействием онкогенных типов папилломавирусной инфекции. У этих больных в 1,2 раза чаще наблюдаются поля атипичного эпителия, в 2,5 раза чаще — атипичные сосуды, в 10,5 раз чаще — йоднегативные зоны.

Рак шейки матки (РШМ) находится на втором месте среди злокачественных новообразований женских репродуктивных органов и четвертом в структуре онкологической заболеваемости женского населения, составляя около 12% злокачественных опухолей у женщин и 60–80% всех форм рака гениталий [1, 3]. Аналитический обзор публикаций по проблеме этиопатогенеза рака шейки матки свидетельствует о важной роли в данном процессе экзогенных факторов, в частности, генитальной папилломавирусной инфекции (HPV) [4, 5].

Для раннего выявления РШМ существенное значение имеет не только непосредственная диагностика HPV-инфекции, но и регистрация тех изменений, которые происходят в нормальных клетках слизистой шейки матки под влиянием онкогенных типов HPV. Патологические процессы, связанные с HPV-инфекцией и локализующиеся в генитальном тракте, имеют ряд кольпоскопических признаков. В связи с большим разнообразием проявлений папилломавирусной инфекции, их сочетанием с различными изменениями слизистой шейки матки возникает сложность однозначной трактовки поражений шейки матки.

Целью нашего исследования было выявление кольпоскопических особенностей эпителия шейки матки при фоновых, предопухолевых и опухолевых вирус-позитивных процессах.

Материал и методы исследования

Было обследовано 693 женщины в возрасте 16–78 лет на наличие HPV 16/18-инфекции, об-

ратившихся на консультативный прием в НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН. Все обследованные были разделены на 3 группы, каждая из которых подразделялась на две: вирус-позитивных и вирус-негативных. Первую группу составили 298 больных с фоновыми заболеваниями шейки матки, включающие эрозии (в 12,9% случаев — рецидивизирующие), лейкоплакии, эндометриальные кисты шейки матки, полипы цервикального канала, эритроплакии. Доля вирус-инфицированных в первой группе была 14%. Вторую группу составили 57 больных с предопухолевыми изменениями шейки матки. Из них 31,6% имели диспластические изменения шейки матки 1–2 степени, а 68,4% — тяжелую дисплазию. Частота встречаемости онкотропных вирусов папилломы среди обследованных этой группы составила 14%. Третью группу составили 50 больных раком шейки матки 1–1 стадий. Удельный вес вирус-позитивных больных раком шейки матки — 20,5%. В контрольную группу включены 288 женщин, не имеющих клинических, цитологических, кольпоскопических изменений эпителия шейки матки. Среди них выделено 39 вирусоносителей 16/18 типов вируса папилломы.

Всем пациенткам проводилось бимануальное обследование, взяты мазки с поверхности экто- и эндоцервикса для цитологического анализа, кольпоскопия шейки матки, а также забор поверхностного эпителия с шейки матки для проведения ПЦР-диагностики HPV 16/18 типов. Для описания кольпоскопических характеристик использовались международные кольпоскопические термины, принятые

Кольпоскопическая характеристика папиллом у больных с фоновой патологией

Сосочковые локальные	Сосочковые многоочаговые	Кондиломатозный кольпит	Плоские	Остроконечные	Призматические	Другие изменения
13,5%	2,7%	7,1%	13,5%	2,7%	5,4%	55,1%

в 1990 г. на VII Всемирном конгрессе по патологии шейки матки и кольпоскопии (Рим, 1990), а также модифицированная эндоскопически-морфологическая классификация патологических процессов шейки матки и цервикального канала, предложенная Ганной К. Н. с соавт., 1985 г. ПЦР-диагностика осуществлялась путем выделения ДНК из соскоба эпителиальных клеток с последующей амплификацией.

Статистическая обработка полученных данных выполнена на персональном компьютере с использованием пакета стандартных программ приложения Excel 7.0. Достоверность различий между выборками оценивали при помощи критерия Стьюдента-Фишера. Различия считали достоверными при уровне надежности не менее 95% ($p < 0,05$). При не связанных парно выборках использовался непараметрический критерий Вилкоксона-Манна-Уитни.

Результаты и обсуждение

Среди пациенток с фоновой патологией шейки матки кольпоскопическая картина в основном характеризовалась эктопией (47%) и зоной трансформации (44,6%). Кольпоскопическая картина папилломавирусной инфекции у этих больных была полиморфна и сами папилломатозные образования отличались гораздо большим разнообразием, чем папилломы в других группах исследуемых. Типичные папилломы, выявляемые либо кольпоскопически, либо визуально были обнаружены у 44,9% больных. Остальные больные кольпоскопических признаков папилломавирусной инфекции не имели. Характер папиллом, наблюдаемых в этой группе, представлен в таблице.

Папилломы из плоского эпителия (сосочковые локальные и очаговые, ворсинчатые или кондиломатозный кольпит, плоские) имели различный вид: розовый или чаще блестящий белый цвет, шероховатую или плоскую поверхность. Розовый цвет встречался

преимущественно у сосочковых папиллом и был обусловлен развитой капиллярной сетью папилл. Сосудистая сеть в микропапиллярном эпителии была распределена равномерно, что являлось отличительным признаком от опухолевого поражения, где наблюдается атипичное и хаотичное расположение капиллярных сосудов. Рисунок в каждом из сосочков наблюдался идентичный. В большинстве случаев папилломы носили очаговый характер.

Плоские и остроконечные папилломы имели вид плоских или возвышающихся над поверхностью очагов поражения, имели пальцеобразные вытягивания, нечеткие границы и блестящий белый цвет, обусловленный ороговением клеток плоского эпителия. На пробу с уксусной кислотой папилломатозные участки принимали более бледную окраску, границы папиллом становились более четкими, сосуды адекватно сокращались. Подобный ацетобелый эпителий отмечался у трех пациенток. Йоднегативные поверхности выявлены в 24,3% среди вирус-позитивных больных с фоновыми процессами шейки матки.

У двух человек были обнаружены кондиломы шейки матки из призматического эпителия. Папиллы были четко выраженными, в виде «гроздьев винограда», обладали хорошей васкуляризацией, сосуды локализовались в атипичной части папилл. У одной пациентки данные папилломы сочетались с кондиломатозом влагалища, что составило 6,3% случаев среди проявлений папилломавирусной ин-

фекции. Среди обследованных пациенток у трех папилломы были в виде белых точек — вершущек папилл на неизменном плоском эпителии.

Выявлено, что папилломы шейки матки в 50% случаев сочетались с такими кольпоскопическими картинами, как эктопия и зона доброкачественной трансформации, в 18,7% — с наличием ацетобелого эпителия и в 56,3% — с йоднегативными зонами. В 4,7% «немые зоны» были обусловлены наличием лейкоплакии шейки матки. Остальные кольпоскопические картины у вирус-позитивных больных были представлены воспалительным процессом (11,9%) и имеющейся на этом фоне атипией сосудов у одной женщины, телеангиэктазиями (10,8%).

В группе больных с предопухолевыми процессами шейки матки наблюдается усугубление тяжести кольпоскопических изменений эпителия. При сравнении кольпоскопических картин вирус-негативных и вирус-позитивных пациенток среди последних выявлены более тяжелые изменения, чем среди вирус-негативных. Выявлено, что йоднегативные зоны отмечались в 1,6 раз чаще у вирус-инфицированных женщин, чем у вирус-неинфицированных, у этих же больных в 7 раз чаще наблюдалась пролиферирующая лейкоплакия, в 2 раза — участки атипических сосудов.

Папилломатозные образования у инфицированных пациенток были представлены плоскими (42,8%) и остроконечными (14,3%) кондиломами. Выявлено, что папилломы

изолированно не встречались, наблюдалось сочетание последних с полями атипичного эпителия, атипичными сосудами, поднегативными зонами, пролиферирующей лейкоплакией. Папилломы по своему виду не отличались от описанных в группе больных с фоновой патологией шейки матки, обладали плоской поверхностью и имели неправильную форму в виде «ленестиков», четкие контуры и неравномерно поглощали раствор Люголя. Поля атипичного эпителия были представлены как мозаикой, так и пунктиацией, однако первая наблюдалась чаще — в 77,7%. Сочетание кольпоскопически определяемых папиллом с цервикальной неоплазией наблюдалось в 57,1%.

Необходимо отметить, что кольпоскопические картины и у вирус-негативных пациенток дисплазиями были достаточно разнообразными и имели признаки атипичного эпителия. Наблюдались самые разнообразные сочетания: наиболее часто поля атипичного эпителия обнаруживались с атипичной зоной превращения и поднегативными участками (10%); у одной больной наряду с описанными изменениями выявлялся и ацетобелый эпителий, в 6% случаев зона трансформации атипичного эпителия сочеталась с поднегативными участками и ацетобелым эпителием, в остальных случаях отмечались весьма разнообразные сочетания атипичного эпителия.

Среди кольпоскопических характеристик вирус-негативных пациенток встречались и доброкачественные изменения, чего не отмечалось у вирус-позитивных больных цервикальными неоплазиями. В 6% выявлялась эктопия, в 14% — доброкачественная зона трансформации с наличием ретенционных кист и расширенными сосудами. Воспалительные изменения имелись у 16% пациенток. Как правило, такие доброкачественные изменения наблюдались одновременно с полями атипичного эпителия и атипичной зоной

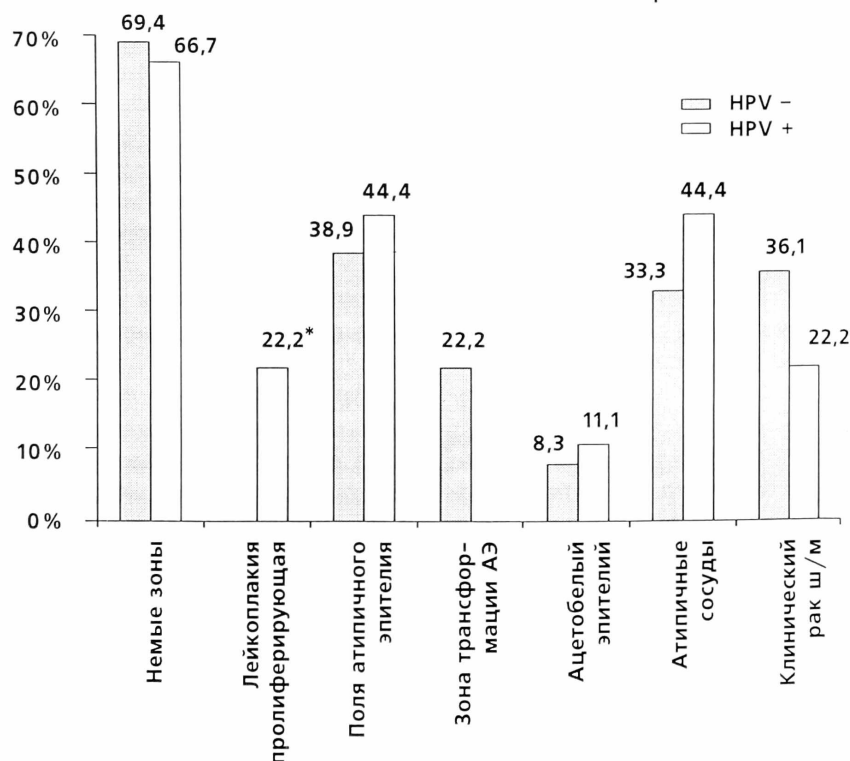
трансформации. У двух больных определялись участки простой лейкоплакии в виде участков с четкими контурами, неправильной формы, расположенные в I и III кольпоскопических зонах, у одной больной визуализировался одиночный железистый полип шейки матки, имеющий розовый цвет, овальную форму и гладкую поверхность.

Наиболее выраженные кольпоскопические признаки злокачественности эпителия шейки матки наблюдались в группе больных раком шейки матки. В данной группе встречались разнообразные кольпоскопические картины, представленные атипичным эпителием, атипичной зоной превращения, зоной атипичных сосудов, ацетобелым эпителием. Наблюдались сложные сочетанные кольпоскопические картины. Клинически выраженный рак, не требующий дополнительного кольпоскопического исследования, был выявлен у двух больных с вирус-позитивным раком шейки матки и у 15 больных с вирус-негативным раком

шейки матки. Визуально рак шейки матки в виде экзофитной опухоли с некротическими массами и кровотокающими крупными, хрупкими сосудами был выявлен у 7 больных, у 10 больных — в виде кратерообразной язвы с подрытыми краями. Поверхность очагов имела неровную, бугристую поверхность.

Характеристики кольпоскопических изменений в группах вирус-негативных и вирус-позитивных больных раком шейки матки представлена на рисунке. Из представленных на рисунке данных видно, что у вирус-позитивных больных в 22 раза чаще наблюдались лейкоплакические участки, в 1,4 раза — поля атипичного эпителия, в 1,3 раза — ацетобелый эпителий, в 1,3 раза — атипичные сосуды. Клинически выраженный рак почти в 7,5 раз чаще выявлялся у вирус-негативных пациенток. Типичные плоские папилломы были выявлены лишь у одной вирус-позитивной больной, у остальных больных этой группы

Рисунок. Кольпоскопические проявления у HPV-позитивных и HPV-негативных больных раком шейки матки



* Достоверность различий у вирус-позитивных по сравнению с вирус-негативными больными раком шейки матки ($p < 0,05$)

признаки папилломавирусной инфекции были неспецифическими и представлены выше описанными изменениями. У этой же пациентки плоская папиллома сочеталась с такими признаками атипичного эпителия, как атипичные сосуды, которые характеризовались обрывистостью, имели форму «штопора» и не реагировали на пробу с уксусом и с пролиферирующей лейкоплакией. Патологические участки были йоднегативными.

Среди вирусоносителей и контрольной группы визуальных изменений шейки матки обнаружено не было, однако при кольпоскопии выявлялись воспалительные изменения: в 15,4% и в 11,2%, телеангиэктазии 2,6% и 2,4% соответственно. Воспалительные изменения у этих женщин исчезли после курса противовоспалительной терапии и не отмечались при повторной кольпоскопии. При цитологическом исследовании изменений у этих пациенток выявлено не было.

Сравнительный анализ кольпоскопических картин вирус-позитивных и вирус-негативных больных выявил большое разнообразие кольпоскопических характеристик в обеих группах. В основном наблюдались сочетанные поражения шейки матки. Установлено, что

у вирус-позитивных больных преобладают признаки злокачественности эпителия шейки матки, что связано с воздействием онкогенных типов папилломавирусной инфекции. У этих больных в 1,2 раза чаще наблюдаются поля атипичного эпителия, в 2,5 раза чаще — атипичные сосуды, в 10,5 раз чаще — йоднегативные зоны. Кольпоскопические признаки папилломавирусной инфекции были представлены типичными папилломами различного вида, причем если среди пациенток с фоновой патологией отмечались все разновидности папиллом, то у больных с цервикальными неоплазиями и раком шейки матки преобладали плоские кондиломы, представляющие наибольшие трудности для диагностики.

Таким образом, кольпоскопическая папилломавирусная инфекция имеет широкий спектр проявлений, причем по мере углубления тяжести морфологических изменений эпителия шейки матки, нарастают кольпоскопические признаки его злокачественности, затрудняющие диагностику цервикальной ППВ-инфекции. Полученные результаты свидетельствуют о том, что для своевременного выявления предопухолевой патологии и ранних стадий рака шейки матки пациентки, инфицированные онкогенны-

ми вирусами папилломы, должны обязательно пройти кольпоскопическое обследование.

Литература

1. Вишневецкая Е. Е., Бохман Я. В. Ошибки в онкогинекологической практике. — Минск, 1994.
2. Иванова И. М., Ганина К. П., Исакова Л. М. Кольпоскопические признаки патологических процессов шейки матки, ассоциированные с вирусом папилломы человека // Акушерство и гинекология. — 1998. — № 2. — С. 38–42.
3. Козаченко В. П. Диагностика и лечение эпителиальных дисплазий и преинвазивной карциномы шейки матки / Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы / Под ред. Прилепской В. Н. — М.: МЕДпресс. — 2000. — С. 139–152.
4. Paz-Combes G, Zaitzman M, Cirac A, Alvarado PA. Treatment (Rx) of recurrent human papilloma virus (HPV) infection of the uterine cervix (UC) with recombinant interferon alpha 2b (INF) and as immune prevention of cervical carcinoma (CC) (Meeting abstract). — Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol. — 1997. — 16: A1340
5. Zur Hausen H. Papillomaviruses as carcinomaviruses // In: Klein G, ed. Advances in viral oncology. — 1989. — Vol. 8. — New York: Raven Press. — P. 1–26.

ЛЕЧЕНИЕ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ У БОЛЬНЫХ С ГЕНИТАЛЬНЫМ ЭНДОМЕТРИОЗОМ

Изучено состояние молочных желез у 137 женщин с генитальным эндометриозом до гормональной терапии и под действием лечения антагонистами (даназол) и агонистами гонадотропных гормонов (трипторелин, гозерелин, бусерелин). Выявлены частое сочетание генитального эндометриоза с доброкачественными заболеваниями молочных желез (91%) и целесообразность применения антагонистов и агонистов гонадотропинов при синхронном развитии гиперпластических процессов в репродуктивной системе.

В патогенезе эндометриоза определенную роль играют нейроэндокринные нарушения в системе гипоталамус–гипофиз–яичники. У больных эндометриозом частота гиперпластических процессов молочных желез составляет 60–95% [1, 5]. Дисгормональные гиперплазии молочных желез (ДГМЖ) являются фоновым процессом для возникновения рака молочных желез [2, 3, 4]. В связи с этим практический интерес представляет совершенствование подходов к терапии патологии молочных желез у гинекологических больных. Целью исследования явилось изучение эффективности консервативной терапии с применением антагонистов (даназола) и агонистов гонадотропных гормонов (трипторелина, гозерелина, бусерелина) при лечении доброкачественных гиперпластических процессов молочных желез у больных эндометриозом. Непрерывное воздействие этих препаратов на гипофиз вызывает его устойчивую десенситизацию и подавление функции яичников. В результате развивается гипоэстрогенное состояние, что, по-видимому, является решающим в механизме обратного развития доброкачественной гиперплазии молочных желез.

Обследовано 137 женщин с эндометриозом. В группу пациенток с генитальным эндометриозом вошли женщины в возрасте $36 \pm 4,5$ лет. Менструальная функция у них установилась с $13,4 \pm 1,1$ лет. В анамнезе у женщин было 1–2 родов и 3–5 аборт. Продолжительность лактации составила $4,1 \pm 1,2$ месяца. Большинство женщин состояло в браке.

Более 75% пациенток имели сопутствующую патологию, такую, как хронический холецистит, дискинезия желчевыводящих путей, хронический гастрит, язвен-

ная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, патология щитовидной железы, мочекаменная болезнь, пиелонефрит, нейроциркуляторная дистония, астеновегетативный синдром различной степени выраженности.

Состояние молочных желез оценивалось с помощью осмотра и пальпации, рентгеномаммографии, ультрасонографии, цитологического исследования отделяемого из сосков, по показаниям производилась пункционная биопсия тканей молочной железы. По данным обследования у 125 (91%) женщин с генитальным эндометриозом были выявлены доброкачественные гиперпластические процессы молочных желез. Из них у 62 (50%) — диффузная фиброкистозная мастопатия (ДФКМ). У 35 (28%) — ДФКМ с тенденцией к локализации. У 28 (22%) — локализованная форма мастопатии. Фибroadеномы были выявлены у 4 (3%) пациенток на фоне ДФКМ.

Ультразвуковая картина гиперплазии соединительной ткани молочной железы характеризовалась наличием тяжистых структур неправильной формы, высокой эхогенной плотности, различной степени выраженности. Кисты молочных желез при ультразвуковом исследовании выглядели, как эхо негативные образования с четкими контурами, ровными краями, округлой формы, однородной структуры. Рентгенологическая картина в большинстве случаев соответствовала изменениям, выявленным при ультразвуковом исследовании молочных желез. Степень выраженности ультразвуковых и рентгенологических изменений чаще всего соответствовала объективным данным, выявленным при осмотре молочных желез.

Таблица 1

Дозировка и способы применения агонистов гонадотропных гормонов				
Наименование препарата	Дозировка	Длительность применения	Способ введения	Частота введения
Даназол	400 мг/сутки	6 мес	Энтерально	200 мг 2 раза в сутки ежедневно
Трипторелин	3,75 мг	6 мес	В/м	1 раз в 28 дней
Гозерелин	3,6 мг	6 мес	В/м	1 раз в 28 дней
Бусерелин	0,9 мг (во флаконе 100 мл содержащих 200 мг)	6 мес	Эндонозально	По 1 впрыскиванию в каждый носовой ход 3 раза в сутки

Таблица 2

Результаты лечения женщин в сочетании ДФКМ и генитальным эндометриозом (n=62)				
Наименование препарата	Количество наблюдений	Эффективность для лечения эндометриоза	Эффективность для лечения доброкачественных гиперпластических изменений в молочных железах	Частота рецидива доброкачественных гиперпластических изменений молочных желез через 1 год (от числа с эффектом лечения) N(%)
Даназол	40	28 (70)	34 (85)	9 (26)
Гозерелин	6	6 (100)	6 (100)	1 (17)
Трипторелин	6	6 (100)	6 (100)	—
Бусерелин	10	8 (80)	10 (100)	2 (20)

Таблица 3

Результаты лечения женщин в сочетании ФКМ с тенденцией к локализации и генитальным эндометриозом (n=35)				
Наименование препарата	Количество наблюдений	Эффективность для лечения эндометриоза	Эффективность для лечения доброкачественных гиперпластических изменений в молочных железах	Частота рецидива доброкачественных гиперпластических изменений молочных желез через 1 год (от числа с эффектом лечения) N(%)
Даназол	12 (34)	8 (67)	10 (83)	4 (40)
Гозерелин	9(26)	6(67)	9 (100)	2 (22)
Трипторелин	8(23)	7(88)	8(100)	2 (25)
Бусерелин	6(17)	5(83)	6 (100)	2 (33)

При цитологическом исследовании отделяемого из сосков и пунктатов ткани молочных желез атипических клеток выявлено не было.

125 пациенткам с доброкачественными гиперпластическими процессами молочных желез для консервативного лечения эндометриоза использовали антагонисты и агонисты гонадотропных гормонов. Дозировка и способы введения антагонистов (даназол) и агонистов (гозерелин, трипторелин, бусерелин) гонадотропных гормонов представлены в табл. 1.

Каждые 3 мес в процессе лечения и каждые 6 мес в течение последующего года исследовали состояние молочных желез (пальпация, ультразвуковое и при необходимости рентгенологическое исследование). Помимо жалоб, обусловленных генитальным эндометриозом, женщины отмечали болезненность различной степени выраженности, чувство тяжести и дискомфорта в области молочных желез, наличие уплотнений; 29 из них жаловались на серозно-зеленоватые выделения из сосков. В табл. 2 представлены результаты лечения больных при сочетании ДФКМ с генитальным эндометриозом.

При ДФКМ применение антагонистов гонадотропных гормонов приводило к регрессу пролиферативных процессов как железистого, так и фиброзного компонента, вызывая инволютивные изменения этих структур в 85%, а при применении агонистов гонадотропных гормонов практически в 100% случаев. 4 больных с фиброаденомами относились к группе больных с ДФКМ, которые принимали даназол. Было отмечено уменьшение объема опухоли в среднем до 20%. В последствии всем 4 женщинам было проведено оперативное лечение в объеме удаления фиброаденом.

В табл. 3 представлены результаты лечения больных при сочетании фиброкистозной мастопатии с тенденцией к локализации и генитальным эндометриозом.

У больных, страдавших генитальным эндометриозом в сочетании

Результаты лечения женщин в сочетании ФКМ с тенденцией к локализации и генитальным эндометриозом (n=35)

Наименование препарата	Количество наблюдений	Эффективность для лечения эндометриоза	Эффективность для лечения доброкачественных гиперпластических изменений в молочных железах	Частота рецидива доброкачественных гиперпластических изменений молочных желез через 1 год (от числа с эффектом лечения) N(%)
	N (%)			
Даназол	9(32)	6(67)	6(67)	2(33)
Гозерелин	7(25)	4(57)	4(57)	1(25)
Трипторелин	6(21,5)	4(67)	5 (83)	1(20)
Бусерелин	6(21,5)	4(67)	4 (67)	—

с фиброкистозной мастопатией с тенденцией к локализации, эффективность антагонистов и агонистов гонадотропных гормонов существенно не отличаются от эффективности в группе пациенток с диффузными изменениями в молочных железах. Процент рецидивов гиперпластических процессов молочных желез на 1,3 выше у пациенток с фиброкистозной мастопатией с тенденцией к локализации и достигает 30% по сравнению с пациентками с диффузными изменениями в молочных железах.

В табл. 4 представлены результаты лечения женщин в сочетании с локализованной ФКМ и генитальным эндометриозом.

Под действием антагонистов и агонистов гонадотропных гормонов локализованные образования претерпевали значительные изменения. Их плотность снижалась не только по данным пальпаторного обследования, но и по данным сономаммографии и рентгеномаммографии. По сравнению с предшествующими данными эхогенность тканей молочной железы снижалась, увеличивалась как ширина подкожного жирового слоя, так и количество жировых включений за счет замещения ими регрессирующей железистой ткани. Соответственно участки оставшейся железистой ткани становились меньше. Отмечены также регрессионные изменения дилатированных протоков. У 79% пациенток с локализованной формой мастопатии с непродолжительным анамнезом и преобладанием железистого компонента из тех, у кого лечение достигло эффекта, наступило полное выздоровление. Снижение числа рецидивов гиперпластических процессов в молочных железах до 21% может быть связано с уменьшением положительного эффекта от лечения антагонистами и агонистами гонадотропных препаратов.

Наблюдения за состоянием молочных желез в процессе лечения эндометриоза антагонистами и агонистами гонадотропных гормонов показали, что эти препараты оказывают значительное влияние на

клинические проявления доброкачественных гиперпластических процессов молочных желез. Под влиянием проведенного лечения болевые ощущения исчезли у всех больных в течение первых 3 мес; исчезло чувство дискомфорта и напряжения. 25% всех обследованных пациенток к моменту окончания курса лечения отметили незначительное уменьшение объема молочных желез, выделения из молочных желез исчезли у 25 (86%), у 2 (7%) они стали более скудными.

Результаты изучения применения антагонистов и агонистов гонадотропных гормонов на состояние молочных желез показали, что они оказывают благоприятное влияние при разных дисгормональных заболеваниях молочных желез. Под действием этих препаратов у женщин с различными формами фиброзно-кистозной мастопатии исчезают болевой синдром, чувство напряжения молочных желез. Таким образом, данные, полученные в ходе настоящего исследования, показали, что антагонисты гонадотропных гормонов оказывают благоприятное воздействие на все формы гиперпластических процессов молочных желез.

Выводы

1. Частота гиперпластических процессов молочных желез у больных эндометриозом составляет

91%. Из них диффузные — 50%; с тенденцией к локализации — 28%; локализованные формы — 22%.

2. Применение антагонистов и агонистов гонадотропных гормонов с целью лечения генитального эндометриоза оказывает благоприятное воздействие на молочные железы в случае наличия в них доброкачественных гиперпластических процессов.

3. Степень изменений молочных желез может служить прогностическим фактором для оценки эффективности консервативной терапии генитального эндометриоза в сочетании с гиперпластическими процессами молочных желез.

4. После окончания лечения целесообразно продолжить в течение года наблюдение за состоянием молочных желез.

Литература

1. Бурдина Л. М. Влияние нейроэндокринной генитальной патологии на состояние молочной железы у женщин репродуктивного возраста // Маммология. — 1992. — №1. — С.28–43.
2. Дымарский Л. Ю. Рак молочной железы. — М.: Медицина, 1980. — 200 с.
3. Гинхосевич Е. Г., Линденбрaten Л. Д. Маммология вчера, сегодня, завтра // Маммология. — 1992. — № 1. — С.4–9.
4. Семиглазов В. Ф., Веснин А. Г., Моисеенко В. М. Минимальный рак молочной железы. — СПб.: Гиппократ, 1992. — 240 с.

ВЫЯВЛЕНИЕ ГИСТАМИНОСЕНСИБИЛИ- ЗИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТИ СЫВОРОТКИ ПУПОВИННОЙ КРОВИ В ЭКСПЕРИМЕНТАХ С КОЛЬЦЕВЫМИ СЕГМЕНТАМИ АРТЕРИЙ И ВЕНЫ ПУПОВИНЫ И ПОЛОСКАМИ МИОМЕТРИЯ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН

В опытах с 60 сегментами артерий и 46 сегментами вены пуповины 24 новорожденных и 35 полосками миометрия 12 беременных женщин исследовали влияние 100-кратных разведений сыворотки пуповинной крови (СПК-1:100) на сократительные эффекты гистамина (0,01, 0,1 и 1 мкг/мл). СПК-1:100 увеличивали вазоконстрикторный и утеростимулирующий эффекты гистамина. H_1 -гистаминосенсибилизирующая активность СПК-1:100 и эффективность активации H_1 -гистаминовых рецепторов миоцитов артерий и вены пуповины повышены при наличии акушерских осложнений. Сделан вывод о содержании в крови плода эндогенного сенсибилизатора H_1 -гистаминовых рецепторов (ЭСГР), уровень которого при наличии акушерских осложнений возрастает, а также о возможной роли гистамина и ЭСГР в регуляции фетоплацентарного кровообращения в условиях нормы и патологии.

Введение

В последние годы большое внимание уделяется изучению свойств гладких мышц артерий и вены пуповины человека [1-5, 11-14]. В этом аспекте заслуживают внимания данные о способности гистамина повышать тоническую активность культивируемых миоцитов вены пуповины человека [13], а также сегментов сосудов пуповины человека [2-5]. Показано, что вазоконстрикторный эффект гистамина (0,001-0,1 мкг/мл) на 80% снижается при блокаде H_1 -гистаминовых рецепторов димедролом или пипольфеном [5] и существенно возрастает в присутствии вартонова студня [2]. Однако в работе [14] показано, что гистамин снижает тоническую активность сегментов артерий и вен пуповины; это объясняется тем, что гистамин повышает продукции NO эндотелиоцитами, в результате чего происходит релаксация миоцитов. Таким образом, вопрос о влиянии гистамина на сократительную активность (СА) сосудов пуповины требует дополнительных исследований.

С другой стороны, известно [7-10], что определенные разведения сыворотки крови беременных, рожениц и родильниц и сыворотки пуповинной крови (СПК) новорожденных способны повышать или, наоборот, снижать β -адренореактивность, а также снижать М-холинореактивность продольных полосок рога матки небеременных крыс, что объясняется наличием в крови соответственно эндогенного сенсибилизато-

ра β -адренорецепторов (ЭСБАР), эндогенного блокатора β -адренорецепторов (ЭББАР) и эндогенного блокатора М-холинорецепторов (ЭБМХР). Считается, что эндогенные адреномодуляторы прямого действия (ЭСБАР и ЭББАР), вызывающие быстрые изменения β -адренореактивности миоцитов матки, играют важную роль в регуляции ее сократительной деятельности, а вместе с ЭБМХР участвуют в регуляции тонуса сосудов, деятельности сердца и других внутренних органов. Можно предположить, что наряду с ЭСБАР, ЭББАР и ЭБМХР в организме имеются и эндогенные модуляторы гистаминореактивности.

Цель работы состояла в изучении влияния 100-кратных разведений СПК на сократительные эффекты гистамина при его воздействии на гладкие мышцы артерий и вены пуповины человека, а также на миометрий беременных женщин, который, согласно [8], повышает свою СА под влиянием гистамина.

Материалы и методы исследования

Исследованы СПК и сегменты сосудов пуповины 24 плодов, в том числе родившихся при осложненном течении беременности и родов (8; группа 1), слабости родовой деятельности (СРД; 5; группа 2), наличии позднего гестоза (5; группа 3) или анемии беременных (6; группа 4). Все роды были срочные: в 2 случаях в связи с возрастом первородящей, превышающим 30 лет (по одному в группах 2 и 3) они были

завершены плановым кесаревым сечением. Все четыре группы не отличались между собой по таким показателям, как возраст матери (22,4–25,4 лет), срок гестации (39,3–39,4 недели), процент первородящих (66,7–80,0%), объем кровопотери в родах (213–300 мл), масса плода (3230–3592 г) и, в определенной степени, рост плода (51,5; 51,8; 52,0 и 53,6 см; $p_{1-4} < 0,05$). В то же время группы 1, 2, 3 и 4 отличались между собой по скорости родового процесса: так, общая продолжительность родов составляла соответственно $550,0 \pm 84,9$; $838,8 \pm 86,3$; $385,0 \pm 25,0$ и $350,0 \pm 30,9$ мин ($p_{1-2,1} < 0,05$; $p_{1-4} < 0,05$).

Кольцевые сегменты артерий и вен шириной 1–2 мм с интактным эндотелием иссекали из средней части пуповины. Всего исследовано 106 сегментов (60 — из артерий и 46 — из вен). Регистрацию их СА проводили по методу [9, 10] на «Миоцистографе» при 38 °С, скорости перфузии раствора Кребса 0,7 мл/мин и пассивной аэрации рабочей камеры. Использовали гистамина дигидрохлорид (Львовский химфармзавод) и димедрол (Дальхимфарм, г. Хаба-

ровск), а также СПК-1:100. Сыворотку получали при центрифугировании (2000 об/мин, 10 мин) пуповинной крови, взятой общепринятым способом при рождении плода (до исследования она хранилась при 4 °С в течение 3–30 ч). Ее разводили в 100 раз раствором Кребса (рН-7,4), содержащим (в мМ): NaCl — 136, KCl — 4,7, CaCl₂ — 2,52, MgCl₂ — 1,2, KH₂PO₄ — 0,6, NaHCO₃ — 4,7, C₅H₁₂O₆ — 11.

Гистаминомодулирующую активность СПК-1:100 исследовали по аналогии с методикой оценки β-адрено- и М-холинномодулирующей активности крови [7, 9, 10]. Для этого сегменты сосудов после 40–60-минутной перфузии раствором Кребса подвергали 30-минутному воздействию гистамина в одной из концентраций (0,01, 0,1 и 1 мкг/мл), причем с 11-й по 20-ю мин — совместно с СПК-1:100. На каждом сегменте исследовали все три концентрации гистамина.

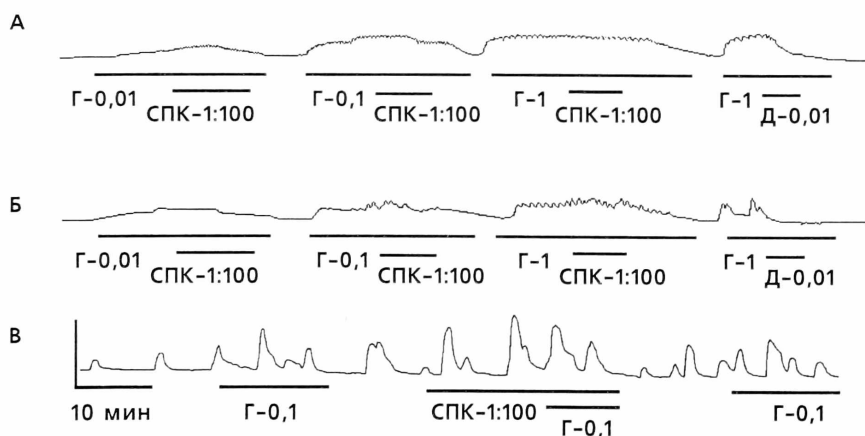
Кроме того, изучали спонтанную СА и вызванную гистамином (10⁻⁷ г/мл) и/или СПК-1:100 у 35 полосок миометрии 12 беременных женщин (по 4 из групп 1, 2 и 4).

Биоптаты иссекались из нижнего сегмента матки во время планового кесарева сечения, поводом для которого (на 35–42 нед беременности) служили миопия высокой степени (2 случая), длительный безводный период, гипоплазия матки, двойня (1), миома матки (3), дискоординированная родовая деятельность (1), возраст первородящей, превышающий 30 лет (3), клинически узкий таз (2). До начала исследования (4–19 часов) полоски хранили в растворе Кребса при 4–6 °С. Пуповинную кровь получили от новорожденных этих же женщин. Регистрацию СА полосок миометрии (длиной 8–10 мм, шириной 2–3 мм) и оценку гистаминомодулирующей активности СПК-1:100 проводили по [7, 9, 10]. Величину СА у сегментов сосудов пуповины выражали в мН на мг их сырой массы, определяемой на торсионных весах WT, а у полосок — в мН. Результаты исследования подвергнуты статистической обработке. Достоверность различий оценивали по критерию Стьюдента ($p < 0,05$).

Результаты исследования и обсуждение

Сегменты артерий и вены пуповины не обладали спонтанной СА (рис. А, Б). Как и в работах [2–5, 13], в наших исследованиях гистамин (0,01, 0,1 и 1 мкг/мл) обратимо и дозозависимо увеличивал тонус сегментов, на фоне которого нередко наблюдались фазные сокращения (рис. А, Б). При этом (табл. 1) тонус сегментов артерий повышался соответственно до 0,09–0,21; 0,19–0,41 и 0,34–0,72 мН/мг; константа диссоциации (K_d) — 0,08–0,156 мкг/мл, а у сегментов вены — до 0,11–0,20; 0,15–0,41 и 0,26–0,59 мН/мг; K_d — 0,044–0,073 мкг/мл. В группах 1, 3 и 4 различия между сегментами артерий и сегментами вены по их реакции на гистамин были недостоверны ($p > 0,1$). В группе 2 отмечены достоверные ($p < 0,05$) различия между сегментами артерий и вены при исследовании гистамина (1 мкг/мл):

Рисунок. Механограммы сегментов артерий (панель А) и вены (панель Б) пуповины человека, а также полоски миометрии беременной женщины (панель В), демонстрирующие повышение сократительной активности тест-объектов под влиянием гистамина в концентрации 0,01, 0,1 и 1 мкг/мл (Г-0,01, Г-0,1 и Г-1), при совместном действии гистамина и 100-кратного разведения сыворотки пуповинной крови (СПК-1:100), а также действие димедрол в концентрации 0,01 мкг/мл (Д-0,01) на гистамин-вызванную тоническую активность. Горизонтальная линия под механограммой указывает на момент действия вещества или сыворотки. Калибровка 10 мН, 10 мин



Гистаминореактивность сегментов артерий (А) и вены (В) пуповины новорожденных четырех групп (1 — неосложненное течение беременности и родов; 2 — слабость родовой деятельности; 3 — поздний гестоз; 4 — анемия беременных) и влияние на нее 100-кратных разведений сыворотки пуповинной крови (СПК-1:100)

Тип сосуда	Клинические группы								Достоверные межгрупповые различия, $p < 0,05$
	Группа 1		Группа 2		Группа 3		Группа 4		
	n	$M \pm m$	n	$M \pm m$	n	$M \pm m$	n	$M \pm m$	
1. Тоническая активность (мН/мг), вызванная гистамином (0,01 мкг/мл)									
А	28	$0,09 \pm 0,01$	14	$0,16 \pm 0,02$	14	$0,21 \pm 0,02$	11	$0,11 \pm 0,02$	1-2, 3; 3-4
В	8	$0,11 \pm 0,01$	6	$0,13 \pm 0,01$	6	$0,20 \pm 0,02$	9	$0,16 \pm 0,02$	1-3, 4; 2-3
2. Тоническая активность (мН/мг), вызванная гистамином (0,1 мкг/мл)									
А	28	$0,19 \pm 0,02$	14	$0,32 \pm 0,03$	14	$0,41 \pm 0,04$	11	$0,32 \pm 0,03$	1-2, 3, 4
В	8	$0,15 \pm 0,02$	6	$0,25 \pm 0,02$	6	$0,41 \pm 0,04$	9	$0,36 \pm 0,04$	1-2, 3, 4; 2-3, 4
3. Тоническая активность (мН/мг), вызванная гистамином (1 мкг/мл)									
А	28	$0,34 \pm 0,03$	14	$0,60 \pm 0,07$	14	$0,72 \pm 0,08$	11	$0,58 \pm 0,06$	1-2, 3, 4
В	8	$0,26 \pm 0,05$	6	$0,38 \pm 0,04^*$	6	$0,59 \pm 0,06$	9	$0,55 \pm 0,06$	1-3, 4; 2 3, 4
4. Константа диссоциации гистамина (мкг/мл)									
А	28	$0,08 \pm 0,008$	14	$0,135 \pm 0,017$	14	$0,091 \pm 0,018$	11	$0,156 \pm 0,033$	1-2, 4
В	8	$0,05 \pm 0,005^*$	6	$0,044 \pm 0,009^*$	6	$0,047 \pm 0,009^*$	9	$0,073 \pm 0,008^*$	4-1, 2
5. Тоническая активность (мН/мг), вызванная СПК-1:100									
А	28	0	14	0	14	0	11	0	—
В	8	0	6	0	6	0	9	0	—
6. Тоническая активность (мН/мг), вызванная гистамином (0,01 мкг/мл) и СПК-1:100									
А	28	$0,09 \pm 0,01$	14	$0,24 \pm 0,02^{**}$	14	$0,24 \pm 0,02$	11	$0,16 \pm 0,03$	1-2, 3, 4; 4-2, 3
В	8	$0,11 \pm 0,01$	6	$0,18 \pm 0,02^{**}$	6	$0,24 \pm 0,01$	9	$0,28 \pm 0,03^{**}$	1-2, 3, 4; 2-3, 4
7. Тоническая активность, вызванная гистамином (0,01 мкг/мл) и СПК-1:100 (в процентах к тонической активности, вызванной гистамином, 0,01 мкг/мл)									
А	28	$100 \pm 0,0$	14	$159,1 \pm 14,8^{**}$	14	$104,8 \pm 9,2$	11	$148,4 \pm 22,5^{**}$	1-2, 4
В	8	$100 \pm 0,0$	6	$130,0 \pm 7,1^{**}$	6	$123,0 \pm 5,5^{**}$	9	$186,0 \pm 16,3^{**}$	1 2, 3, 4
8. Тоническая активность (мН/мг), вызванная гистамином (0,1 мкг/мл) и СПК-1:100									
А	28	$0,22 \pm 0,02$	14	$0,44 \pm 0,04^{**}$	14	$0,52 \pm 0,05$	11	$0,41 \pm 0,04$	1-2, 3, 4
В	8	$0,18 \pm 0,02$	6	$0,34 \pm 0,03$	6	$0,49 \pm 0,06$	9	$0,48 \pm 0,05$	1 2, 3, 4; 2-3, 4
9. Тоническая активность, вызванная гистамином (0,1 мкг/мл) и СПК-1:100 (в процентах к тонической активности, вызванной гистамином, 0,1 мкг/мл)									
А	28	$125,8 \pm 15,4$	14	$151,5 \pm 28,8$	14	$129,6 \pm 8,4^{**}$	11	$142,8 \pm 19,5^{**}$	—
В	8	$124,0 \pm 19,9$	6	$123,7 \pm 23,0$	6	$122,6 \pm 5,0^{**}$	9	$136,5 \pm 6,3^{**}$	—
10. Тоническая активность (мН/мг), вызванная гистамином (1 мкг/мл) и СПК-1:100									
А	28	$0,33 \pm 0,03$	14	$0,65 \pm 0,07$	14	$0,76 \pm 0,08$	11	$0,68 \pm 0,07$	1-2, 3, 4
В	8	$0,24 \pm 0,04$	6	$0,44 \pm 0,04^*$	6	$0,64 \pm 0,06$	9	$0,63 \pm 0,06$	1 2, 3, 4; 2-3, 4
11. Тоническая активность, вызванная гистамином (1 мкг/мл) и СПК-1:100 (в процентах к тонической активности, вызванной гистамином, 1 мкг/мл)									
А	28	$98,3 \pm 17,8$	14	$112,6 \pm 3,8^{**}$	14	$105,9 \pm 8,8$	11	$125,7 \pm 9,5^{**}$	—
В	8	$93,5 \pm 9,4$	6	$125,3 \pm 8,2^{**}$	6	$109,0 \pm 3,0^{**}$	9	$122,9 \pm 7,3^{**}$	1-2, 4
12. Влияние димедрола (1 мкг/мл) на тоническую активность, вызванную гистамином (1 мкг/мл)									
А	Снижает до базального тонуса (n=4; из всех групп)								Не исследовано
В	Снижает до базального тонуса (n=4; из всех групп)								Не исследовано

Примечание: n — число опытов; M — среднее арифметическое; m — ошибка M;

* различия между активностью сегментов вены и артерий достоверны ($p < 0,05$)

** различия с гистамин-вызванной активностью достоверны ($p < 0,05$)

у сегментов артерий — 0,60 мН/мг, у вены — 0,38 мН/мг. В целом можно утверждать, что независимо от акушерской ситуации величина удельной тонической СА сегментов вены на гистамин была такой же, как у сегментов артерий. В то же время (табл. 1) K_p для гистамина во всех четырех группах у сегментов вены была достоверно ($p < 0,05$) ниже, чем у сегментов артерий. Это свидетельствует о более высокой чувствительности миоцитов вены к гистамину, что, возможно, обусловлено более высоким содержанием у них гистаминовых рецепторов. Кроме того, эти данные показывают, что в группах 2, 3 и 4 тоническая СА у сегментов артерий и вены на все три концентрации гистамина, как правило, была достоверно ($p < 0,05$) выше, чем в группе 1, т.е. при неосложненном течении беременности и родов. При наличии акушерских осложнений, судя по величине K_p , чувствительность миоцитов артерий и вены пуповины к гистамину была снижена. В частности, это характерно для группы 2 (сегменты артерий) и 4 (сегменты артерий и сегменты вены). Следовательно, при отдельных видах акушерских осложнений содержание гистаминовых рецепторов в миоцитах сосудов пуповины может снижаться. Это дает основание полагать, что повышение тонической реакции миоцитов сосудов пуповины на воздействие гистамина при наличии акушерских осложнений является результатом увеличения эффективности передачи сигнала от гистаминовых рецепторов к внутриклеточным эффекторам. Следует подчеркнуть, что изменение СА миоцитов сосудов пуповины на те или иные воздействия при наличии акушерских осложнений было отмечено в работах [1, 5]. В частности, в опытах с сегментами вены пуповины человека показано, что при позднем гестозе вазоконстрикторное действие адреналина, норадреналина, АТФ и строфантина снижается, а подоб-

ный эффект ацетилхолина возрастает [1]. При ожирении возрастает вазоконстрикторное действие норадреналина, адреналина, ацетилхолина, строфантина и гиперкальмиевого раствора Кребса, а базальный тонус и степень автоматии — снижается [5].

Исследования, выполненные на 4 сегментах артерий и 4 сегментах вен, показали (табл. 1, рис. А, Б), что димедрол (0,01 мкг/мл) снижает тоническую СА, вызываемую гистамином (1 мкг/мл). С учетом [6, 8], это означает, что вазоконстрикторное действие гистамина реализуется при активации H_1 -гистаминовых рецепторов миоцитов.

Как показали эксперименты (табл. 1), СПК-1:100 не изменяли базальный тонус сегментов артерий и вены пуповины и не вызывали генерацию ими фазных сокращений, но в то же время повышали их тоническую СА на гистамин (0,01, 0,1 и 1 мкг/мл). Судя по абсолютным и относительным показателям, достоверный рост реакции на гистамин под влиянием СПК-1:100 отмечен в группах 2, 3 и 4. В среднем, под влиянием СПК-1:100 тоническая СА сегментов сосудов пуповины на гистамин (0,01, 0,1 и 1 мкг/мл) достоверно возрастала соответственно на 4,8–86,0%, 22,6–42,8% и 9,0–25,7% от уровня, характерного для изолированного применения гистамина. Так, например, в группе 2 при действии гистамина (0,01 мкг/мл) тонус сегментов артерий при 1-м тестировании возрастал до 0,16 мН/мг, а при 2-м (гистамин + СПК-1:100) — до 0,24 мН/мг, т.е. составил 159,1% от уровня 1-го тестирования; этот прирост тонуса был достоверен ($p < 0,05$). Во всех опытах удаление из среды СПК-1:100 восстанавливало исходную реакцию на гистамин (рис. А, Б).

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о том, что СПК-1:100 обладают H_1 -гистаминочувствительной активностью. Это можно объяснить наличием в крови плода эн-

догенного сенсibilизатора H_1 -гистаминовых рецепторов (ЭСГР). Учитывая относительно высокие скорости развития эффекта СПК-1:100 и восстановления реакции на гистамин после удаления СПК-1:100, этот фактор можно рассматривать в качестве еще одного компонента системы эндогенных модуляторов хемореактивности прямого действия, существование которой доказывается в работах [7–19]. Не исключено, что при наличии акушерских осложнений содержание ЭСГР повышено по сравнению с неосложненным течением беременности и родов.

Для доказательства H_1 -гистаминочувствительности СПК, было исследовано влияние СПК-1:100 (группы 1, 2 и 4) на спонтанную и вызванную гистамином (0,1 мкг/мл) СА полосок миометрия беременных женщин (группы 1, 2 и 4). Установлено (табл. 2, рис. В), что полоски миометрия обладали спонтанной СА — они генерировали 3,3–4,6 сокращений за 10 мин с амплитудой 4,9–7,0 мН, суммарная СА составила 17,7–32,1 мН/10 мин. Как и в работе [8], показано (табл. 2, рис. В), что гистамин повышал СА полосок миометра, в том числе увеличивал частоту СА (до 4,5–5,9 за 10 мин, или на 12–37% от фонового уровня), амплитуду сокращений (до 8,3–10,6 мН, или на 58–74%) и суммарную СА (до 35,5–62,2 мН/10 мин, или на 72–134%). Впервые установлено, что СПК-1:100 повышала СА полосок — увеличивала частоту сокращений (до 4,4–5,5 за 10 мин, или на 25–72% от фонового уровня), их амплитуду (до 7,4–9,8 мН, или на 25–85%) и суммарную СА (до 37,0–42,0 мН/10 мин, или на 44–174%). Этот эффект, согласно [7–19], объясняется наличием в СПК эндогенного утеростимулятора. Таким образом, получено доказательство способности этого фактора участвовать в регуляции сократительной деятельности матки беременных женщин.

Параметры спонтанной и вызванной сократительной активности изолированного миометрия беременных женщин трех клинических групп (в абсолютных и относительных единицах)

№	n	Частота сокращений		Амплитуда сокращений		Суммарная активность	
		сокр/мин	%	мН	%	мН/10 мин	%
<i>Спонтанная сократительная активность</i>							
1	11	4,6 ± 0,9	100	7,0 ± 1,1	100	32,1 ± 6,5	100
2	14	4,4 ± 0,1	100	4,9 ± 0,5	100	23,3 ± 3,8	100
4	10	3,3 ± 0,3	100	5,4 ± 0,5	100	17,7 ± 2,9	100
Δ	2-4	—	—	—	1-4	—	—
<i>100-кратные разведения сыворотки пуповинной крови</i>							
1	11	5,5 ± 1,1	125,5 ± 15,4	8,0 ± 1,2	125,4 ± 15,0	42,0 ± 4,0	143,7 ± 14,8*
2	14	4,7 ± 0,7	171,6 ± 17,7*	7,4 ± 1,3	143,9 ± 14,1*	37,0 ± 3,8	232,8 ± 19,8*
4	10	4,4 ± 0,7	147,5 ± 13,4*	9,8 ± 1,3	185,1 ± 18,3*	40,1 ± 4,0	273,6 ± 28,0*
Δ	—	—	—	1-4	—	1-2,4	—
<i>1-е тестирование гистамином (0,1 мкг/мл)</i>							
1	11	5,1 ± 1,0	111,8 ± 12,6	10,6 ± 1,5	158,4 ± 12,8*	62,2 ± 5,9*	171,7 ± 17,2*
2	14	5,9 ± 0,9	132,4 ± 13,1*	8,3 ± 1,3	169,3 ± 16,6*	58,3 ± 5,9*	240,4 ± 19,0*
4	10	4,5 ± 0,5	136,7 ± 12,8*	8,6 ± 1,2	174,3 ± 17,3*	35,5 ± 3,4*	233,8 ± 23,3*
Δ	—	—	—	—	1-4; 2-4	1-2,4	—
<i>2-е тестирование гистамином (0,1 мкг/мл) совместно с сывороткой</i>							
1	11	6,6 ± 1,0	162,6 ± 15,4* ***	10,4 ± 1,2	165,9 ± 14,5*	69,2 ± 6,9*	267,6 ± 24,8* *** **
2	14	6,6 ± 0,9	231,5 ± 24,0* ***	9,4 ± 1,2	206,6 ± 25,7* **	67,1 ± 6,6*	477,0 ± 51,9* *** **
4	10	5,1 ± 0,7	171,7 ± 13,2*	11,0 ± 1,5	202,9 ± 20,0*	53,8 ± 5,2***	354,2 ± 41,8* ***
Δ	—	1-2; 2-4	—	—	—	1-2	—
<i>3-е тестирование гистамином (0,1 мкг/мл)</i>							
1	11	5,6 ± 0,9	142,4 ± 6,9* ***	8,2 ± 1,3	120,8 ± 9,3* *** **	46,3 ± 5,2* ****	171,5 ± 15,1* ****
2	14	4,9 ± 0,7	165,2 ± 12,9* ****	7,9 ± 0,7	185,6 ± 19,8*	39,2 ± 4,2* *** ****	298,0 ± 30,7* ****
4	10	3,9 ± 0,6	139,0 ± 13,4*	9,6 ± 1,5	194,6 ± 20,8*	34,5 ± 4,9* ****	272,4 ± 27,4*
Δ	—	—	—	1-2,4	—	1-2,4	—

Примечание. № — номер группы; n — число опытов;

* различия с фоновой активностью достоверны ($p < 0,05$)

** различия с активностью на фоне 100-кратного разведения сыворотки пуповинной крови достоверны ($p < 0,05$)

*** различия с 1-м тестированием гистамином достоверны ($p < 0,05$)

**** различия со 2-м тестированием гистамином достоверны ($p < 0,05$)

Δ межгрупповые различия достоверны ($p < 0,05$)

Показано, что СПК-1:100 (табл. 2, рис. В) повышают утеростимулирующий эффект гистамина (0,1 мкг/мл). Действительно, на фоне СПК-1:100 гистамин (0,1 мкг/мл) как и при 1-м тестировании, повышал СА полосок, в том числе частоту (до 5,1–6,6 сокращений за 10 мин, или на 63–131% от фонового уровня), амплитуду (до 9,4–11,0 мН, или на 66–106%) и суммарную СА (до 53,8–69,2 мН/10 мин, или на 168–377%). При этом утеростимулирующий эффект гистамина при 2-м тестировании (т. е. на фоне СПК-1:100) оказался достоверно выше, чем при 1-м тестировании

(т. е. до воздействия СПК-1:100) или при 3-м тестировании (т. е. после удаления СПК-1:100). Например (табл. 2), в группе 1 суммарная СА при 1-м, 2-м и 3-м тестированиях гистамином составила соответственно 171,7%, 267,6% и 171,5% от уровня фоновой СА (различия 2-го тестирования с 1-м и 3-м достоверны, т. е. $p_{2,1,3} < 0,05$); в группе 2 — соответственно 240,4%, 477,0% и 354,2% ($p_{2,1,3} < 0,05$), а в группе 4 — соответственно 171,5%, 298,0% и 272,4% ($p_{2,1,3} < 0,05$). При этом, судя по величине СА миометрия на 2-е тестирование гистамином, имеются достоверные ($p < 0,05$) меж-

групповые различия (в группе 2 H_1 -гистаминосенсибилизирующий эффект выше, чем в группе 1).

В целом, результаты серии опытов, выполненных на полосках миометрия беременных женщин подтверждают наличие ЭСГР-обусловленной H_1 гистаминосенсибилизирующей активности СПК. Кроме того, результаты этой серии опытов также свидетельствуют о зависимости содержания ЭСГР от состояния матери и характера родовой деятельности.

Таким образом, можно утверждать, что в организме человека, имеется комплекс эндогенных модуляторов хемореактивности

прямого действия, в который помимо ЭСБАР, ЭББАР и ЭБМХР, очевидно, входит ЭСГР. Есть все основания рассматривать этот комплекс как гуморальный отдел автономной нервной системы, предназначенный для регуляции ответов органов и систем на действие медиаторов, гормонов и биологически активных веществ. Полагаем, что дальнейшее изучение вопроса о роли эндогенных модуляторов хемореактивности, в том числе ЭСГР (как и роли гистамина) в процессах регуляции фетоплацентарного кровотока, сократительной деятельности матки и висцеральных органов в условиях нормы и патологии будет способствовать эффективной разработке новых методов коррекции нарушений внутриутробного развития плода.

Литература

1. Молчанов С. В., Прохоров В. Н. К вопросу о кровоснабжении внутриутробного плода при ОПГ-гестозе // Проблемы ОПГ-гестоза: Тез. докл. — Чебоксары, 1996. — С. 216.
2. Молчанов С. В., Юшков Б. Г., Прохоров В. Н. Функциональные особенности гладких мышц пуповинных сосудов // Вопросы экспериментальной физиологии: Сб. статей. — Екатеринбург: УрО РАН, 1997. — С. 256-261.
3. Прохоров В. Н., Молчанов С. В. Особенности сократительной активности и реактивности гладких мышц сосудов пуповины человека // Перинатальная кардиология: Сб. трудов респ. науч.-практ. конфер. — Екатеринбург, 1998. — С. 85-90.
4. Прохоров В. Н., Молчанов С. В. Исследование сократимости и реактивности гладких мышц сосудов пуповины человека // Тез. докл. XVII съезда физиологов России. — Ростов-на-Дону, 1998. — С. 143.
5. Прохоров В. Н. Патогенез нарушений кровоснабжения плода и пути их коррекции во время беременности и родов (на примере женщин с первичными формами ожирения). Автореф. дис. докт. мед. наук. — М., 2000. — 40 с.
6. Сергеев П. В., Шимановский Н. Л., Петров В. И. Рецепторы физиологически активных веществ. — Волгоград: Семь ветров, 1999. — 640 с.
7. Циркин В. И., Дворянский С. А., Осокина А. А. и др. Способность сыворотки крови человека ингибировать сократительную реакцию миометрия на ацетилхолин // Лекарственное обозрение (Киров). — 1996. — № 4. — С. 49-54.
8. Циркин В. И., Дворянский С. А. Сократительная деятельность матки (механизмы регуляции). — Киров, 1997. — 270 с.
9. Циркин В. И., Дворянский С. А., Джергения С. Л. и др. β -адреномиметический эффект сыворотки крови человека и животных // Физиология человека. — 1997. — Т. 23. — № 3. — С. 88-96.
10. Циркин В. И., Дворянский С. А., Ноздрачев А. Д. и др. Адреномодулирующие эффекты крови, ликвора, мочи, слюны и околоплодных вод человека // Докл. РАН. — 1997. — Т. 352. — № 1. — С. 124-126.
11. Abbas F., Claton J. K., Marshall K. M., Senior J. Characterization of kinin receptors on the human isolated umbilical artery // J. Endocrinol. — 1998. — Vol. 156, N 2. — P. 389-394.
12. Duckworth N., Amin Z., Claton J. K., Marshall K. Study of the prostaglandin TP- and EP-receptor population on perfused segments of human isolated umbilical artery // J. Reprod and Fert. Abstr. Ser. — 1999. — N 24. — P. 28-29.
13. Sherma R. V., Bhalla R. C. Regulation of cytosolic free Ca^{2+} concentration in vascular smooth cell by A- and C-kinases // Hypertension. — 1989. — Vol. 13. — N 6. — Pt. 2. — P. 845-850.
14. Van der Voorde J., Vanderstichele H., Leusen I. Release of endothelium-derived relaxin factor for human umbilical vessels // Circ. Res. — 1987. — Vol. 60 — N 4. — P. 512-517.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФАЗЫ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ В АЛГОРИТМЕ НАБЛЮДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ЦЕРВИКАЛЬНОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ

Папилломавирусы человека (ПВЧ) 16 и 18 типов — основная причина развития цервикальных дисплазий и рака шейки матки.

При этом степень активности вируса в значительной степени определяет длительность его персистенции в организме и, соответственно, риск развития и прогрессирования дисплазии. Целью данной работы явилось не только подтверждение присутствия

ДНК ПВЧ в эпителии цервикального канала, но и определение степени его активности с помощью иммуноцитохимического (ИЦХ)

анализа и обратной транскриптазной ПЦР (ОТ ПЦР). При обследовании 181 женщины с различной патологией шейки

матки было определено, что уровень инфицирования ПВЧ, включая онкогенные и неонкогенные типы, составил в среднем 55,8%. Активная фаза

ПВЧ-инфекции была подтверждена у 27,5% ПВЧ-инфицированных женщин, преимущественно со слабо

выраженной дисплазией. Доказательство репродуктивной фазы для рода

ПВЧ в целом оказалось более информативным с помощью ОТ ПЦР, в то время как для ПВЧ 16 и 18 типов данные ИЦХ и ОТ ПЦР дополняли друг друга.

Введение

Известно, что папилломавирусы человека (ПВЧ) 16 и 18 типов являются основной причиной развития цервикальных дисплазий и рака шейки матки (РШМ). ДНК ПВЧ обнаруживается в 95% случаев РШМ [1,8].

Однако эпидемиологические исследования показывают, что не у всех ВПЧ-инфицированных женщин развивается дисплазия, и далеко не у всех женщин дисплазия прогрессирует в РШМ [4, 7]. У большинства вирус самопроизвольно элиминируется из организма, и только у 10–15% женщин он персистирует достаточно долгое время, приводя к формированию дисплазии [2,3]. Аналогичная тенденция наблюдается и в динамике развития дисплазий: лишь около 10–15% из них прогрессируют в более тяжелые степени вплоть до развития РШМ [5, 6].

В настоящее время представляют интерес факторы, помогающие прогнозировать течение ПВЧ-инфекции и, соответственно, развитие дисплазии. Немаловажно определить не только присутствие самого вируса, но и подтвердить, находится он в активной (репликативной) или латентной стадии. Доказательство активной фазы инфекции, сопровождающейся размножением ПВЧ, является важным фактором в прогнозировании течения заболевания, выборе метода лечения и контроле его качества, а также получении эпидемиологических данных.

Целью данной работы явилось определение активности ПВЧ-инфекции у женщин с различной степенью дисплазии с помощью

иммуноцитохимического (ИЦХ) исследования цервикальных мазков и обратной транскриптазной ПЦР (ОТ ПЦР), а также сравнение эффективности 2-х вышеупомянутых методов.

Методика

Была обследована 181 женщина с различной патологией шейки матки. Средний возраст обследованных женщин составил 32,6 года. Все женщины прошли кольпоскопическое и онкоцитологическое обследование по Папаниколау. Присутствие ДНК ПВЧ подтверждали методом ПЦР с помощью скрининговых тест-систем для определения общих генов ПВЧ и отдельно для определения генов ПВЧ высокой степени онкогенности 16 и 18 типов «ДНК-технология», Москва). Одновременно активную фазу ПВЧ-инфекции подтверждали у ПВЧ-инфицированных женщин с помощью (ИЦХ) цервикальных мазков (Viroactive[®], Virofem Diagnostica GmbH, Germany) и ОТ ПЦР.

ИЦХ исследование основывается на определении капсидных белков ПВЧ с помощью моноклональных антител S33 и T16. Капсидопротеин L1 синтезируется в различных видах эпителиальных клеток исключительно в поздней фазе репродуктивной инфекции и является необходимым для образования вирусных частиц. Таким образом, его выявление является важным признаком активного вирусного процесса

Распознаваемый моноклональным скрининговым антителом S33 эпитоп консервативен и дает возможность подтверждения наличия почти всех субтипов ПВЧ. Исключение составляют субтипы

1, 40 и 63, эпителии которых подвержены сильным изменениям.

Эпитот, распознаваемый моноклональным антителом T16, напротив, консервативен для генитальных субтипов 16 и 18, имеющих склонность к злокачественной трансформации эпителия.

Результаты

Данные онкоцитологического исследования женщин, а также уровень инфицирования женщин ПВЧ в зависимости от степени выявленной патологии представлены в табл. 1.

По данным онкоцитологического исследования у 35 (19,3%) женщин мазки были без атипии, у 78 (43,1%) — CIN I, у 36 (19,9%) — CIN II, у 20 (11,0%) — CIN III, у 12 (6,6%) — Ca in situ.

Частота инфицирования ПВЧ, обнаруженная при использовании скрининговых праймеров, составила в среднем 55,8%. Однако внутри различных групп пациентов уро-

вень выявления ДНК ВПЧ значительно различался: от 42,9% при нормальных мазках до 83,3% при Ca in situ.

Аналогичный уровень распределения частоты наблюдался при инфицировании ВПЧ 16 и/или 18 типов. ДНК ПВЧ 16 и/или 18 типов была обнаружена в среднем у 46,4% женщин. Минимальный уровень частоты выявления ДНК ВПЧ составил 28,6% среди женщин без атипии и оказался максимальным (75,0%) при Ca in situ.

У 101 ПВЧ-инфицированной женщины было проведено ИЦХ обследование с целью выявления репродуктивной фазы ПВЧ-инфекции в цервикальных соскобах. Исследование проводилось как с помощью скрининговых антител, позволяющих определять всю группу ПВЧ, так и с помощью антител, позволяющих определять ПВЧ 16 и 18 типов. Данные по результатам ИЦХ исследования представлены в табл. 2.

Результаты ИЦХ исследования оказались положительными у 17 (16,8%) из 101 ПВЧ-инфицированной женщины. Наиболее высокая частота выявления активной ПВЧ-инфекции оказалась при CIN I и составила 27,5%. По мере нарастания степени тяжести дисплазии активность ПВЧ-инфекции уменьшалась и уже не наблюдалась при Ca in situ, что свидетельствует о переходе продуктивной фазы инфекции в интегративную, характерную для неопластических процессов.

Те же пробы оказались положительными и при исследовании на ПВЧ 16/18 типов. При Ca in situ также не было получено положительных результатов ИЦХ исследования.

Кроме того, были проведены исследования для сравнения двух различных методов определения активности ПВЧ-инфекции — ИЦХ и ОТ ПЦР. Данные по сравнению эффективности 2-х вышеперечисленных методов представлены в табл. 3.

Активная фаза инфекции с помощью ИЦХ была подтверждена у 6 (15,0%) женщин, а с помощью ОТ ПЦР — еще у 5, что говорит о ее более высокой чувствительности.

Репродуктивная фаза ПВЧ 16 или 18 типов была подтверждена у 6 (18,75%) человек с помощью ИЦХ, а с помощью ОТ ПЦР — у 7 (21,9%). Однако здесь необходимо отметить, что данные ИЦХ не всегда совпадали с данными ОТ ПЦР. В 4-х случаях результаты ИЦХ и ОТ ПЦР подтвердили друг друга, в 2-х — были положительными только ИЦХ, в 3-х — только ОТ ПЦР.

Обсуждение результатов

Активная фаза ПВЧ-инфекции была подтверждена у 27,5% ПВЧ-инфицированных женщин, преимущественно со слабо выраженной дисплазией. Доказательство репродуктивной фазы для рода ПВЧ в целом оказалось более информативным с помощью ОТ ПЦР, в то время как для ПВЧ

Таблица 1

Частота выявления ДНК ПВЧ в цервикальном эпителии по данным ПЦР в зависимости от степени CIN			
Группы пациентов	Данные онкоцитологии (N/%)	Частота выявления ДНК ПВЧ	
		Screen (N/%)	HPV 16/18 (N/%)
Без атипии	35 (19,3%)	15 (42,9%)	10 (28,6%)
CIN I	78 (43,1%)	40 (51,3%)	35 (44,9%)
CIN II	36 (19,9%)	26 (72,2%)	16 (44,4%)
CIN III	20 (11,0%)	10 (50,0%)	14 (70,0%)
Ca in situ	12 (6,6%)	10 (83,3%)	9 (75,0%)
Всего:	181 (100%)	101 (55,8%)	84 (46,4%)

Таблица 2

Частота выявления репродуктивной фазы ПВЧ-инфекции в цервикальных соскобах с помощью иммуноцитохимического (ИЦХ) исследования				
Группы пациентов	Screen		HPV 16/18	
	ПЦР (+) (N/%)	ИЦХ (+) (N/%)	ПЦР (+) (N/%)	ИЦХ (+) (N/%)
Без атипии	15 (14,9%)	1 (6,7%)	10 (11,9%)	1 (10,0%)
CIN I	40 (39,6%)	11 (27,5%)	35 (41,7%)	8 (22,9%)
CIN II	26 (25,7%)	4 (15,4%)	16 (19,0%)	1 (6,25%)
CIN III	10 (9,9%)	1 (10%)	14 (16,7%)	1 (7,1%)
Ca in situ	10 (9,9%)	—	9 (10,7%)	—
Всего:	101 (100%)	17 (16,8%)	84 (100%)	11 (13,1%)

Оценка эффективности ИЦХ и ОТ ПЦР при определении репродуктивной фазы ПВЧ-инфекции

Группы пациентов	Screen (N/%)			HPV 16/18 (N/%)		
	ПЦР (+)	ИЦХ (+)	ОТ ПЦР (+)	ПЦР (+)	ИЦХ (+)	ОТ ПЦР (+)
Без атипии	3(7,5%)	1(33,3%)	2(66,7%)	2(28,6%)	1(50,0%)	1(50,0%)
CIN I	17(42,5%)	5(29,4%)	9(53,0%)	15(45,5%)	5(33,3%)	6(40,0%)
CIN II	8(20,0%)	—	—	5(45,5%)	—	—
CIN III	4(10,0%)	—	—	3(37,5%)	—	—
Сa in situ	8(20,0%)	—	—	7(70,0%)	—	—
Всего:	40(100,0%)	6(15,0%)	11(27,5%)	32(46,4%)	6(18,75%)	7(21,9%)

16 и 18 типов данные ИЦХ и ОТ ПЦР дополняли друг друга.

Для таких больных прогрессия CIN более вероятна, чем элиминация ПВЧ и регрессия дисплазии. Определение активной фазы ПВЧ-инфекции может служить дополнительным критерием обследования женщины с дисплазиями, а ее положительные результаты — поводом для более тщательного наблюдения и интенсивного лечения, что, в свою очередь, приведет к снижению заболеваемости и смертности от рака шейки матки. Определение репликативной фазы инфекции с помощью использован-

ных методов может иметь и определенное эпидемиологическое значение, делая желательным обследование партнеров и проведение соответствующей разъяснительной работы.

Литература

1. Киселёв Ф. Л., Мазуренко Н. Н., Киселева Н. П. и др. // Вестн. Росс. Акад. Мед. Наук. — 2002. — № 1. — С. 8–14.
2. Duggan M. A., McGregor S. E., Stuart G. C. // Eur. J. of Gynaec. Oncol. — 1998. — Vol. 19(4). — P. 338–344.
3. Ferenczy A., Mitao M., Nagai N. et al. // N. Engl. J. Med. — 1985. — Vol. 313. — P. 784.
4. Hildesheim A., Schiffman M. H., Gravitt P. E. et al. // J. Infectious Dis. — 1994. — Vol. 169. — P. 235–240.
5. Moscicki A. B., Shiboski S., Broering J. et al. // J. of Pediatrics. — 1998. — Vol. 132(2). — P. 277–284.
6. Nuovo G. J., Pedemonte B. M. // Am. Me. Assoc. — 1990. — Vol. 263. — P. 1223–1226.
7. Velasco J., Blanco C. F., Carrascosa I. L. et al. // Eur. J. Gynaec. Oncol. — 1996. — Vol. XVII, N 5. — P. 372–377.
8. Zur Hausen H. // European J. Cancer. — 1999. — Vol. 35. — P. 1878–1885.

Комитет здравоохранения, Москва;
Моситалмед, Москва;
Центр планирования семьи
и репродукции ВО при Спасо-Перовском
госпитале Мира и Милосердия, Москва

Представлены результаты применения препарата дюфастон у 30 женщин с предменструальным синдромом (ПМС). Исчезновение или ослабление тех или иных симптомов ПМС отмечено у всех женщин. Показана целесообразность назначения дюфастона, возможно, в сочетании с антидепрессантами, для коррекции ПМС.

Предменструальный синдром (ПМС) относится к числу наиболее распространенных и наименее изученных состояний. Есть единственное условие, которому должно удовлетворять любое соматическое или психическое расстройство — связь с лютеиновой фазой менструального цикла, чтобы женщине можно было поставить диагноз ПМС. Понятно, что при таком подходе спектр расстройств, которые можно определить как ПМС, очень велик. Предложено относить к ПМС обратимые соматические и/или психические изменения, проявляющиеся в лютеиновую фазу цикла, резко исчезающие с началом менструации, имеющие достаточную выраженность и продолжительность, чтобы нарушить нормальное самочувствие женщины.

Считается, что в той или иной степени и форме ПМС встречается у 70–90% женщин, однако лишь у 20–40% имеются клинически выраженные симптомы и только у 3,2% ПМС имеет место тяжелое течение [1].

К числу наиболее часто встречающихся психических симптомов относят раздражительность, плаксивость, депрессию, тревогу, сонливость, агрессивность, астению, напряжение, колебания настроения, эмоциональную лабильность, повышение или снижение аппетита, сексуальные нарушения и др. Соматические проявления включают прибавку массы, появление или усиление отечности, нагрубание и/или болезненность молочных желез, головную боль, головокружение, вздутие живота,

появление акне и т.д. [2]. Кроме того, многие соматические заболевания имеют тенденцию обостряться во второй половине менструального цикла, и это тоже считается вариантом ПМС.

Существует много теорий, объясняющих возникновение ПМС: гормональная (дефицит прогестерона, гиперпролактинемия, дисфункция коры надпочечников и щитовидной железы, гипогликемия, нарушение обмена простагландинов и т.д.); теория задержки жидкости или ее перераспределения; опистная теория; теория дефицита серотонина и т.д. Наиболее приемлемым объяснением развития ПМС является нарушение нормальной циклической активности нейrogормонов в течение лютеиновой фазы [1].

Подходы к коррекции ПМС чрезвычайно разнообразны, зависят от его клинического варианта и интенсивности симптоматики и колеблются в диапазоне от рекомендаций изменить образ жизни до медикаментозного или хирургического исключения функции яичников. Наиболее распространенным является назначение гестагеновых препаратов, антидепрессантов, мочегонных, нестероидных, противовоспалительных препаратов. Все они ограничено эффективны и, как правило, устраняют не всю симптоматику, а лишь грубую симптоматику.

Опыт показывает, что назначение гестагенов у многих женщин ослабляет выраженность ПМС, частично или полностью устраняет многие симптомы, что объясняется нормализацией нарушенных

* Статья опубликована в журнале «Проблемы репродукции» № 2. — 2002 г.

Анкета

Принимать по 1 таблетке 2 раза в день
с 11-го по 25-й день цикла
Шкала оценки изменения симптомов ПМС
на фоне приема дюфастона

Цикл 1 2 3
Дата начала
лечения ПМС _____

До I II III
лечения цикл цикл цикл

Психические симптомы _____

Соматические симптомы _____

Интенсивность ПМС оценивали следующим образом:
(+++) – резко выраженный, (++) - умеренно выраженный,
(+) – слабо выраженный, (-) – отсутствие ПМС

Таблица 3

Частота исходных проявлений ПМС в исследуемой группе

Симптомы	Степень выраженности			Всего больших
	+++	++	+	
Раздражительность	10	11	7	28
Депрессия	6	13	4	23
Тревога	3	8	7	18
Апатия	5	9	9	23
Агрессивность	9	9	8	26
Плаксивость	7	14	4	25
Неустойчивость настроения	3	15	6	24
Сонливость	3	5	12	20
Слабость	1	7	10	18
Головная боль	9	12	6	27
Серцебиение	5	4	7	16
Бледность/нагрубание молочных желез	4	13	6	23
Отечность	8	8	9	25
Увеличение массы тела	6 (2-3 кг)	12 (1-2 кг)	7 (до 1 кг)	25
Дискомфорт со стороны желудочно-кишечного тракта:				
тошнота	2	1	4	7
боли в животе	3	11	10	24
рыжик	0	2	5	7
Соматические симптомы, проявляющиеся или усиливающиеся во второй половине менструального цикла:				
аллергический ринит				3
бронхиальная астма				1
акне				6
зуд				2
боль в коленном суставе				1
ухудшение течения диабета*				1

* Проявлялось повышением уровня глюкозы в крови, требующим увеличения дозы инсулина в 2 раза относительно первой фазы цикла

взаимоотношений нейростероидов в лютеиновую фазу. В настоящей статье рассматриваются результаты применения дюфастона с целью лечения ПМС. При выборе гестагена мы исходили из того, что дюфастон является аналогом натурального прогестерона, имеет эффективность, сравнимую с прогестероном, обладает мягким действием и минимумом побочных эффектов, не подавляет овуляцию и, следовательно, не нарушает способность к зачатию.

Материал и методы

Дюфастон назначали в дозе 20 мг (2 таблетки) в сутки с 11 по 25-й день цикла в течение 3 менструальных циклов 30 женщинам. Следует отметить, что ни одна из женщин не обратилась к врачу в связи с ПМС – основанием для обращения являлось бесплодие. Однако ПМС протекал у них достаточно тяжело, в связи с чем они положительно ответили на предложение врача пройти лечение препаратом дюфастон в течение 3 мес в процессе подготовки к решению основной проблемы. Возраст женщин колебался от 26 до 39 лет, у 18 имелось первичное бесплодие, у 12 – вторичное. Ни в одном случае причиной бесплодия не был признан эндокринный фактор. Мужской фактор являлся причиной бесплодного брака у 8 женщин, трубно-перитонеальный – у 9, эндометриоз – у 2, мужской фактор + трубный – у 6, мужской фактор + эндометриоз – у 2, неясное бесплодие – у 3.

Приводим анкету, которая была предложена пациенткам для оценки выраженности ПМС до и в процессе лечения.

Критерии исключения больных из группы наблюдения: психические нарушения, нарушения менструального цикла, прием других препаратов, беременность,

Результаты исследования

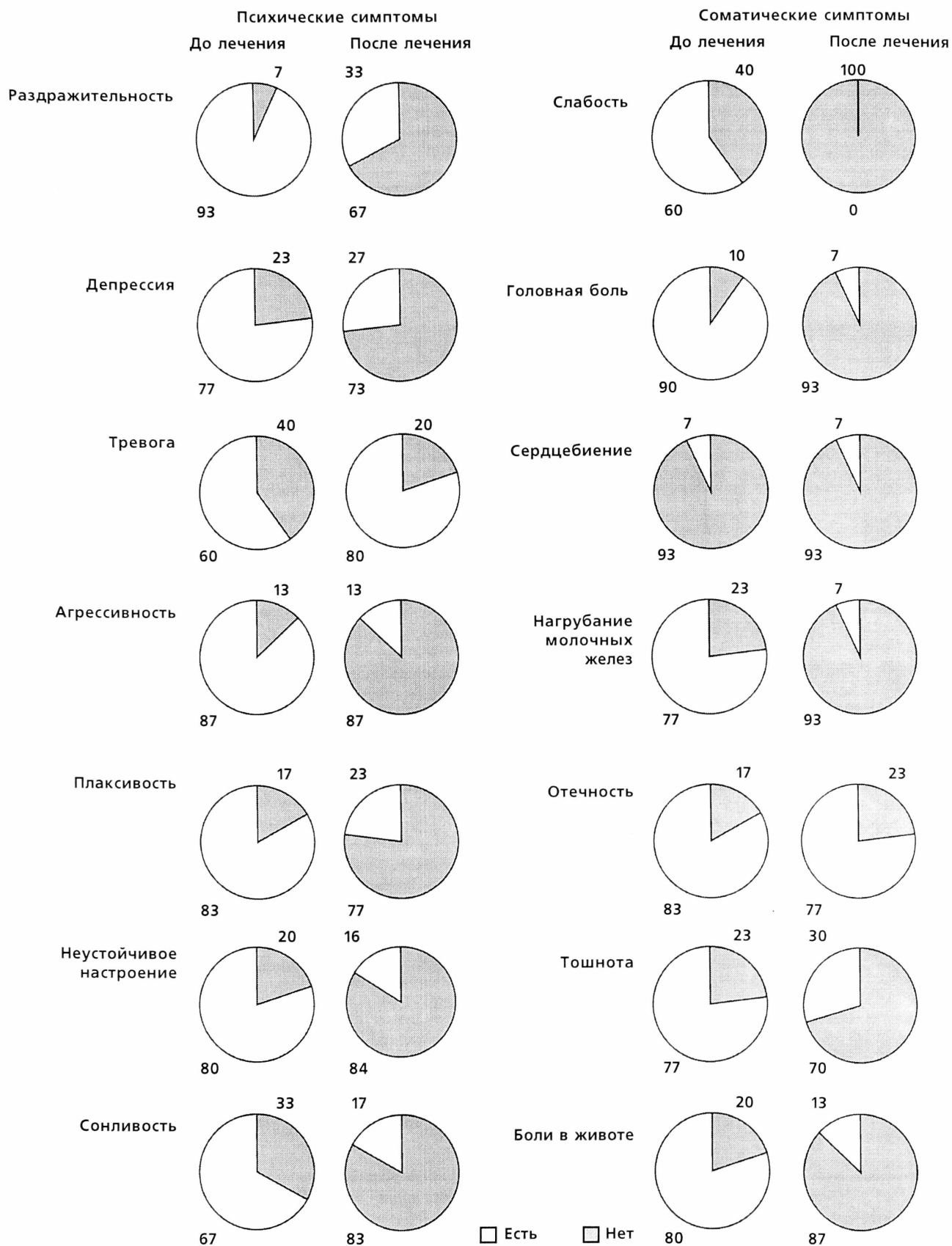
В табл. 1 приведена частота исходных проявлений ПМС в исследуемой группе.

В целом отмечалась высокая частота сочетания нескольких, иногда всех симптомов ПМС у одной и той же больной. Наиболее

частыми были жалобы на раздражительность, агрессивность, головную боль, отечность, увеличение массы тела.

В табл. 2 и на диаграмме приведены результаты применения дюфастона в течение 3 менструальных циклов.

Диаграмма динамики изменений психических и соматических симптомов под влиянием дюфастона



Динамика выраженности симптомов ПМС после 3 циклов приема дюфастона

Симптомы	Всего больных	Ослабление симптомов	Без изменений	Исчезновение симптомов
Раздражительность	28	7	10	11
Депрессия	23	7	8	8
Тревога	18	6	6	6
Апатия	23	7	4	12
Агрессивность	26	9	7	10
Плаксивость	25	12	5	8
Неустойчивость настроения	24	8	5	11
Сопливість	20	12	2	6
Слабость	18	4	0	14
Головная боль	27	13	2	12
Серцебиение	16	7	2	7
Болезненность/нагрубание молочных желез	23	14	2*	7
Отечность	25	13	3	9
Увеличение массы тела**	25	12	9	4
Дискомфорт со стороны желудочно-кишечного тракта:				
тошнота	7	1	1	5
боли в животе	24	6	4	14
понос	7	1	0	6
Соматические симптомы, проявляющиеся или усиливающиеся во второй половине менструального цикла:				
аллергический ринит	3	0	0	3
бронхиальная астма	1	1	0	0
акне	6	2	1	3
цр	2	0	0	2
боль в коленном суставе	1	0	0	1
ухудшение течения диабета	1	0	0	1

* У одной пациентки отмечено усиление нагрубания молочных желез

** У одной пациентки увеличение массы тела не составило более 1,5 кг, в то время как до начала лечения у 6 женщин оно достигало 3 кг

Следует отметить отчетливо выраженную тенденцию к усилению эффекта от приема дюфастона от цикла к циклу и максимальный эффект к 3-му циклу его применения. Также обнаружена различная «чувствительность» симптомов к приему дюфастона: очень

хороший эффект отмечен в отношении таких симптомов, как слабость, сопливость, головная боль, отечность, а также соматических заболеваний; значительно меньший эффект наблюдается в отношении раздражительности, депрессии, тревоги.

Особый интерес представляет следующий случай.

Больная К., 29 лет. С 14 лет страдает сахарным диабетом. В течение многих лет во второй половине менструального цикла была вынуждена увеличивать дозу инсулина вдвое. На фоне приема дюфастона во всех трех циклах такая необходимость отпала.

Эффект от применения дюфастона был отмечен у всех женщин: к концу исследования ни у одной пациентки не было симптомов, оцениваемых +++, лишь у 6 сохранялись симптомы, оцениваемые ++. У многих женщин из всего набора предменструальных симптомов остались один-два, и в целом все женщины оценили эффект от приема препарата очень позитивно. Ни у одной из пациенток не отмечены побочные явления.

Диаграмма динамики изменений психических и соматических симптомов под влиянием дюфастона.

Таким образом, применение дюфастона с целью коррекции предменструальных расстройств следует признать эффективным и целесообразным. Возможно, требуется более длительное назначение препарата для получения более наглядного и стойкого эффекта, и не исключено, что сочетание с антидепрессантами позволит избавить всех пациенток от всего спектра проявлений ПМС.

Литература

1. С. James Chuong. Gynecolog for primery care. 2001; VIII:341-347.
2. Keye W.R., Hammond D.C., Strong T. Medical and psychological characteristics of premenstrual symptoms. Obstet Gynecol. — 1986; 68: 635-640.

Л. Н. НОВИКОВА, А. Е. ТАРАСКИНА

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

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА УРОГЕНИТАЛЬНОЙ МИКОПЛАЗМЕННОЙ КОЛОНИЗАЦИИ И ИНФЕКЦИИ

В работе представлены данные о возможности определения урогенитальных микоплазм (*Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealyticum*) с помощью некоторых вариантов культурального и ПЦР методов. Приводится схема культуральных исследований в полном объеме, с помощью которой достигаются высокие показатели специфичности и чувствительности. Предложен алгоритм исследования для выявления *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealyticum*, основанный на использовании культурального и ПЦР методов как взаимодополняющих.

Введение

Микоплазмы относятся к самостоятельному классу микроорганизмов *Mollicutes*, занимающих по уровню структурной организации клеток промежуточное положение между бактериями и вирусами. В отличие от бактерий микоплазмы лишены клеточной стенки и не способны синтезировать ее биохимические предшественники. В отличие от вирусов микоплазмы содержат две нуклеиновые кислоты (ДНК и РНК), хотя по размеру клеток они сопоставимы с крупными вирусами. Минимальное количество генетической информации, имеющееся у микоплазм, определяет их зависимость от клеток высших организмов. Поэтому они приспособились к тесному сосуществованию с этими клетками, паразитируя не только на их мембранах, но и локализуясь внутриклеточно [10, 12].

У человека встречаются 15 видов микоплазм, которые заселяют главным образом поверхности слизистых оболочек урогенитального и респираторного трактов. К урогенитальным обычно относят 5 видов микоплазм: *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma fermentans*, *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma penetrans*. Среди этих 5 видов, обнаруживаемых при урогенитальных инфекциях, 2 встречаются наиболее часто – *Ureaplasma urealyticum* (*U. urealyticum*) и *Mycoplasma hominis* (*M. hominis*), остальные встречаются сравнительно редко [1, 5].

Широкое распространение урогенитальных микоплазм и частое выявление их у практически здоровых лиц затрудняет решение

вопроса о роли этих микроорганизмов в этиологии и патогенезе заболеваний урогенитального тракта. Некоторые исследователи относят микоплазмы к абсолютным патогенам, ответственным за развитие многих зоологических форм. Другие склоняются к тому, что микоплазмы являются комменсалами урогенитального тракта, способными при определенных условиях чаще в ассоциации с другими микроорганизмами вызывать инфекционно-воспалительные процессы мочеполовых органов [1, 2].

Несмотря на то, что урогенитальные микоплазмы относятся к условно патогенным, они способны вызывать выраженные патологические изменения воспалительного характера с формированием длительно персистирующей инфекции, которой нередко присуще бессимптомное, торпидное течение с выраженными аутоиммунными осложнениями [8, 12]. Доказана этиологическая роль микоплазм при таких патологических процессах, как хронические «неспецифические» заболевания урогенитального тракта – простатит, вагинит, пиелонефрит и т.п. [3, 4, 6, 13]. Микоплазменная инфекция нередко приводит к осложнениям течения беременности и представляет потенциальную угрозу для плода и новорожденного [5, 7].

Широкая распространенность, трудность диагностики и неадекватность проводимой терапии привели в настоящее время к преобладанию микоплазменных инфекций над «классическими» венерическими заболеваниями [1]. Ввиду отсутствия специфической клинической картины собственно микоплазменных инфекций и частого



бессимптомного носительства этих микроорганизмов, данные микробиологических исследований существенно помогают, но все же не являются определяющими в решении вопросов этиологии инфекционного процесса. Одновременное выявление других патогенных и условно патогенных микроорганизмов осложняет оценку позитивных результатов в отношении урогенитальных микоплазм. При этих обстоятельствах остается актуальным вопрос о разработке адекватных методов определения этих микроорганизмов, которые обеспечивали бы наиболее объективные данные не только о наличии микоплазм, но и об их количестве в исследуемых клинических материалах [2].

Среди методов лабораторной диагностики микоплазменной урогенитальной инфекции наиболее надежными считаются культуральные, обеспечивающие возможность выделения и видовой идентификации микоплазм, а также установления количества микоплазм в образце [1, 2].

Культуральная диагностика микоплазменных инфекций осуществляется с помощью посевов клинических образцов в жидкие и на плотные питательные среды. Стандартные стадии анализа при использовании культурального метода включают в себя взятие образца у пациента и помещение в жидкую питательную или транспортную среду и дальнейшее исследование инокулированных образцов (инкубация посевов в термостате, оценка ферментативной активности, видовой идентификация). Жидкие среды, разработанные для выделения урогенитальных микоплазм, содержат необходимые для роста микроорганизмов вещества — триптический перевар сердечной мышцы крупного рогатого скота или плаценту, пептон, дрожжевой экстракт, лошадиную сыворотку, специфические субстраты (мочевина для *U. urealyticum* и аргинин для *M. hominis*) и индикатор (феноловый красный или бромтимоловый синий). Рост соответствующего вида микоплазм определяется по изменению pH среды

в щелочную сторону и соответственно изменению цвета бульона. Введенные в состав питательных сред антибиотики пенициллинового ряда и противогрибковые препараты, к которым устойчивы микоплазмы, обеспечивают селективность сред, подавляя рост другой микрофлоры, контаминирующей исследуемые образцы. Идентификация урогенитальных микоплазм на плотных средах основывается на их способности давать на специальных обогащенных агарях морфологически характерные колонии. При этом *M. hominis* образуют колонии размером 100–300 мкм главным образом в виде «яичницы-глазуньи», *U. urealyticum* вырастают в виде колоний, похожих на «морских ежей» размером 10–50 мкм. Колонии *M. hominis* на агаре хорошо видны при малом увеличении микроскопа без окраски, колонии *U. urealyticum* из-за маленьких размеров требуют окрашивания с помощью сульфата марганца, который, окисляясь под действием уреазы, продуцируемой уреоплазмами, придает им темно-коричневый цвет.

В последние годы получили широкое распространение молекулярно-биологические методы, в частности полимеразная цепная реакция (ПЦР). Суть данного метода заключается в обнаружении генетического материала (ДНК или РНК) микроорганизмов в клинических образцах с помощью реакции, которая позволяет за короткое время увеличить количество специфической последовательности ДНК в миллионы раз. Для ее осуществления используются два праймера, фланкирующих специфическую для вида микоплазм последовательность нуклеотидов и ориентированных в направлении 5' → 3'. Эти праймеры гибридизируются с противоположными нитями ДНК, и при добавлении ДНК-полимеразы синтез ДНК идет на обеих нитях между праймерами. Успех конкретной ПЦР существенно зависит от правильного выбора и качества праймеров, которые должны соответствовать целому ряду требований, обеспечивающих надежную идентификацию микроорга-

низмов. Ввиду высокой чувствительности ПЦР выявляет присутствие очень небольшого количества урогенитальных микоплазм в исследуемых образцах [11].

Серологические методы, т.е. определение специфических антител ввиду ряда причин (широкая внутривидовая антигенная гетерогенность микоплазм, возможность присутствия гуморальных антител у клинически здоровых лиц) считаются приемлемыми лишь как скрининговые или дополнительные к культуральному или ПЦР методам [1].

Цель нашего исследования — оценка возможностей идентификации урогенитальных микоплазм (*M. hominis* и *U. urealyticum*) с помощью некоторых современных вариантов культурального и ПЦР методов.

Материалы и методы

Были исследованы клинические материалы, взятые у женщин (отделяемое влагалища) и мужчин (отделяемое уретры), проходивших обследование в Институте акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН. Культуральным методом исследовано 3000 клинических образцов и с помощью ПЦР — 75.

При посевах применяли жидкие и плотные питательные среды, состав которых соответствовал общепринятым микробиологическим стандартам [6]. Схема культивирования урогенитальных микоплазм, разработанная в лаборатории микробиологии Института, предусматривала два этапа. На первом этапе клинический материал вносился в две жидкие (аргининовый и мочевиновый бульоны) и помещался на две плотные питательные среды с соответствующими для *M. hominis* и *U. urealyticum* селективными и дифференциальными свойствами (первичный посев). На втором этапе после 24–48-часового культивирования из жидких питательных сред осуществлялись высевы на соответствующие виду микроорганизма плотные среды. Подобная полная схема культуральных исследований была направлена на обнаружение минимальных

количество микоплазм в анализируемом материале.

Результаты первичных посевов оценивались в интервале от 24 до 48 часов следующим образом. Отмечалось изменение цвета культуральных бульонов по сравнению с контрольными. При этом учитывалась не только степень опесчачивания сред, но и их мутность, указывающая на контаминацию бактериальной или грибковой флорой. В это же время чашки Петри с плотными питательными средами просматривались с использованием малого увеличения микроскопа (об. $\times 3,2$) для обнаружения выросших колоний микоплазм. Независимо от результатов анализа первичных посевов из всех бульонов производились высевы на плотные питательные среды, и образцы продолжали культивировать еще 48 часов. Затем снова отмечалось состояние жидких питательных сред, и просматривались чашки Петри с агарами, на которые делались высевы. Образцы, давшие рост на агаре в результате первичного посева, расценивались как содержащие $\geq 10^1$ КОЕ, а давшие рост колоний на агаре лишь в результате высева, как содержащие $\leq 10^1$ КОЕ (на тампон или на мл). Образцы, показавшие положительные реакции только в жидких питательных средах без роста на плотных, рассматривались как сомнительные.

Для оценки возможностей обнаружения уrogenитальных микоплазм методом ПЦР были использованы две ПЦР-системы (НТФ «Литех» НИИ физико-химической медицины МЗ РФ), отличающихся характером обработки образцов: сорбентный метод выделения ДНК (ПЦР-1) и пробоподготовка «ДНК-Экспресс» (ПЦР-2). Работа с диагностическими наборами проводилась строго в соответствии с инструкциями, прилагаемыми к ПЦР-тестам. Для установления эффективности апробируемых реагентов все изучаемые клинические образцы были исследованы культуральным методом, результаты которого служили контролем.

С целью определения специфичности праймеров, используемых в исследуемых тест-системах, была проведена ПЦР с набором бактериальных культур для регистрации возможной перекрестной реакции с ДНК других представителей урогенитальной микрофлоры, наиболее часто встречающихся в клинических материалах. Были выбраны 20 клинических клонов бактериальных культур различной видовой принадлежности: *Streptococcus agalactiae*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Streptococcus sp.*, *Listeria monocytogenes*, дрожжеподобные грибы рода *Candida*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Lactobacillus sp.*, *Corynebacterium sp.*, *Flavobacterium meningosepticum*, *Salmonella enteritidis* (gp.D), *Haemophilus influenzae*, *Citrobacter freundii*, *Acinetobacter lwoffii*, *Gardnerella vaginalis*.

Чувствительность и специфичность диагностических тестов оценивались по формулам, предложенным М. Domeika [9]:

$$\begin{aligned} \text{Чувствительность} &= \\ &= \frac{\text{ИП}}{\text{ИП} + \text{ЛО}} \times 100\% \\ \text{Специфичность} &= \\ &= \frac{\text{ИО}}{\text{ИИ} + \text{ЛО}} \times 100\% \end{aligned}$$

(ИИ — истинно положительный результат, ИО — истинно отрицательный результат, ИП — ложноположительный результат, ЛО — ложноотрицательный результат).

Результаты и обсуждение

Из 3000 исследованных культуральным методом образцов *M. hominis* были обнаружены в 473 (15,8%), а *U. urealyticum* — в 1965 (65,5%). В клинических материалах, содержащих *M. hominis*, в большинстве случаев (98,5%) одновременно находили и *U. urealyticum*. Значимое число микоплазм $\geq 10^1$ КОЕ было обнаружено в 441 пробе с *M. hominis* (93,2%) и в 1151 образце с *U. urealyticum* (58,6%).

В табл. 1 представлены варианты, на которые по культураль-

ным данным распределились образцы в зависимости от того, на каком этапе анализа (первичный посев, высев) и на каких диагностических средах (жидкие, плотные) были получены сведения о присутствии в исследуемом материале *M. hominis* и/или *U. urealyticum*.

Большинство образцов, содержащих *M. hominis* (87,1%), давали рост на всех питательных средах в первичных посевах и в высевах из аргининового бульона (вариант 6), в то время как лишь треть (29,2%) образцов, содержащих *U. urealyticum*, могли быть отнесены к этой группе. Примерно в таких же количествах образцы, содержащие *U. urealyticum*, распределялись между вариантом 2 (рост в мочевином бульоне и на агаре при первичном посеве материала) — в 29,0% и вариантом 4 (рост в мочевином бульоне и на агаре после высева из бульона) — 27,9%. Значительно меньшее число образцов с *M. hominis*, отнесенное к этим двум вариантам (2 и 4), также обнаруживалось почти в равном соотношении — 4,0% и 3,8% соответственно.

Наблюдалось значительное преобладание случаев положительной реакции в мочевином бульоне (13,5%) по сравнению с числом положительных реакций в аргининовом бульоне (3,0%) без признаков роста *M. hominis* и/или *U. urealyticum* на соответствующих селективных агарах (вариант 1). При этом в большей части мочевино-положительных бульонов (196 из 266 — 74,1%) отмечалось помутнение среды, и в значительной части этих случаев наблюдался рост бактериальной микрофлоры на агаре до или после высева. Образцы подобного варианта в случаях с *M. hominis* (12 из 14) также показали помутнение бульона, и в некоторых (3) из них был также отмечен рост бактериальной флоры на микоплазменном агаре.

Остальные варианты (3 и 7), в которых микоплазмы, не проявив биохимической активности в бульонах, обнаруживались на плотных средах, встречались редко,

Результаты культивирования микоплазм на жидких и плотных питательных средах

Варианты роста		Вид микоплазм							Σ
		1 Б (+) ПА (-) ВА (-)	2 Б (+) ПА (+) ВА (-)	3 Б (-) ПА (+) ВА (-)	4 Б (+) ПА (-) ВА (+)	5 Б (-) ПА (-) ВА (+)	6 Б (+) ПА (+) ВА (+)	7 Б (-) ПА (+) ВА (+)	
<i>M. hominis</i>	n	14	19	8	18	—	412	2	473
	%	3,0	4,0	1,7	3,8	—	87,1	0,4	100,0
<i>U. urealyticum</i>	n	266	570	7	548	—	574	—	1965
	%	13,5	29,0	0,4	27,9	—	29,2	—	100,0

Б — бульон аргининовый (*M. hominis*) или мочевиновый (*U. urealyticum*)

ПА — первичный посев на агаре

ВА — высев на агаре из бульонов

но несколько чаще для *M. hominis* (2,1%) по сравнению с *U. urealyticum* (0,4%).

По результатам культуральных исследований к истинно положительным были отнесены образцы, давшие рост микоплазменных колоний на агаре (все варианты со 2 по 7), и те из образцов 1-ой группы, которые в отсутствие роста микоплазм на плотных средах дали цветную реакцию в бульоне, не сопровождающуюся помутнением. Таким образом, к истинно положительным были отнесены 461 образец с *M. hominis* и 1769 образцов с *U. urealyticum*. Остальные (12 с *M. hominis* и 196 с *U. urealyticum*) расценивались как сомнительные из-за сопутствующего роста бактериальной флоры. Рассчитанные на основании этих оценок показатели чувствительности и специфичности культурального метода, проведенного в полном объеме по определению *M. hominis* составили 98,7% и 98,1%, по определению *U. urealyticum* — 99,8% и 96,7%, соответственно. Как показывают эти расчеты, культуральный метод позволял достигать высоких значений чувствительности для обоих видов микроорганизмов, в то время как показатель специфичности в отношении *U. urealyticum* был несколько ниже по сравнению с показателем для *M. hominis*. Это объясняется главным образом более слабой селективной защитой уреаплазменных питательных сред от роста бактериальной и грибковой флоры, присутствующей в клинических образцах.

Набор антимикробных препаратов, используемых в составе питательных сред против роста этой флоры (к которым устойчивы сами микоплазмы) более разнообразен в средах для культивирования *M. hominis* по сравнению со средами для культивирования *U. urealyticum*.

Анализ данных показывает, что использование для культивирования урогенитальных микоплазм только жидких питательных сред (что нередко применяется в практике лабораторий) может явиться причиной значительной части ошибочных как «ложноположительных», так и «ложноотрицательных» результатов. Пренебрежение этапом высевов из микоплазменных бульонов в культуральном исследовании может привести к тому, что значительное число образцов (около 4%, содержащих *M. hominis* и около 30%, содержащих *U. urealyticum*) из однозначно положительных останутся в 1-й группе.

В целом результаты проведенных культуральных исследований показали, что этот метод позволяет достигать большой степени достоверности в выявлении урогенитальных микоплазм при условии выполнения полного объема двухэтапной схемы культурально-исследования с использованием всех необходимых селективных питательных сред. Особенно важно выполнение всех этих требований исследования для *U. urealyticum*, так как жизнеспособность *U. urealyticum* *in vitro* значительно ниже, чем *M. hominis*, и для достиже-

ния порогового значения, приводящего к образованию колоний на агаре, этому виду микоплазм чаще требуется стадия предварительного накопления в бульоне.

Данные исследований по определению *M. hominis* и *U. urealyticum* с помощью ПЦР-наборов представлены в табл. 2. Обе ПЦР 1 и ПЦР-2 показали абсолютную специфичность по отношению к ДНК *M. hominis* (100,0%). Тест-система с пробоподготовкой «ДНК-Экспресс» обеспечивала такую же высокую специфичность (100,0%) при определении *U. urealyticum*, в то время как этот показатель при работе с помощью тест-системы с сорбентным методом выделения ДНК оказался на более низком уровне (83,9%). Тест-система ПЦР-2 обеспечивала и несколько более высокую чувствительность в отношении ДНК *M. hominis* (80,0%) по сравнению с ПЦР-1 (72,7%). Показатели чувствительности в отношении *U. urealyticum* по результатам работы обоих наборов оставались на одном уровне (76,1%).

Данные апробации ПЦР-тест-систем на бактериальных культурах показали абсолютную специфичность обеих реакций на *M. hominis*, ни в одной из которых не наблюдалось перекрестного взаимодействия праймеров с выбранными бактериальными культурами. При определении *U. urealyticum* с помощью ПЦР-2 специфичность реакции оказалась также абсолютной, в то время как реакция в наборе ПЦР-1

Сравнительные результаты выявления ДНК методами ПЦР

Культуральный метод		M. hominis			U. urealyticum			Σ
		+	-	±*	+	-	±*	
ПЦР-1	+	10	-	-	24	5	10	75
	-	6	59	-	11	21	4	
Σ			75			75		
ПЦР-2	+	12	-	-	24	-	3	75
	-	4	59	-	11	26	11	
Σ			75			75		

* Неопределенный результат: наличие положительной реакции в жидких средах при отсутствии роста микроорганизмов на плотных средах

давала положительный сигнал на *Enterococcus faecalis* и *Enterococcus faecium*.

Полученные данные по оценке 2-х различных ПЦР-тест-систем свидетельствуют о том, что обе они позволяют достигать удовлетворительных результатов. Однако по всем параметрам (чувствительность и специфичность) ПЦР-2 для выявления ДНК *M. hominis* и *U. urealyticum* несколько превосходила ПЦР-1.

При использовании любого лабораторного метода прогнозируются и допускаются некоторая доля случаев, интерпретация результатов исследования которых в силу тех или иных причин затруднена. В таких ситуациях принято прибегать либо к повторному исследованию, либо к дополнительному применению других методов исследования в расчете на совпадение результатов, полученных разными способами. Данные нашей работы по оценке культурального и ПЦР методов указывают на то, что использование этих методов в дополнение друг к другу может способствовать получению наиболее точных результатов по определению урогенитальных микоплазм в клинических материалах. Такой подход уже осуществляется в работе нашей лаборатории следующим образом. Диагностика урогенитальных микоплазменных инфекций основывается на использовании культурального метода. В подав-

ляющем большинстве случаев культуральный метод позволяет получить не только однозначный ответ на вопрос о наличии в исследуемом материале микоплазм, но и судить об их количестве, что не обеспечивается другими методами, но является важным моментом вследствие условно-патогенного характера этих микроорганизмов. Метод ПЦР-2, как дающий наиболее удовлетворительные показатели чувствительности и специфичности, используется нами как вспомогательный в случаях, когда данные культуральной диагностики остаются неопределенными главным образом из за присутствия большого количества бактериальной или грибковой флоры. В подобных ситуациях информация, полученная с помощью ПЦР, помогает окончательной интерпретации данных микробиологического исследования.

Таким образом, нами предлагается алгоритм исследования при выявлении урогенитальных микоплазм. В качестве основополагающего (скринингового) предлагается культуральный метод с определением количества микоплазм на 1 мл клинического материала (моча, эякулят) или на тампон (отделяемое влагалища, цервикального канала или уретры). В качестве дополняющих или подтверждающих в случаях неопределенного результата культурального исследования рационально применение ПЦР-метода.

Литература

1. Адаскевич В. П. Инфекции, передаваемые половым путем. — М., 1999. — 413 с.
2. Борисенко К. К., Тоскин И. А., Кисина В. И. О значении колонизации мочеполовых органов *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealyticum*. ИППП. — 1999. — № 3. — С. 28–32.
3. Козлова В. И., Пухнер А. Ф. Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий. — М., 1995. — 317 с.
4. Мавров И. И. Половые болезни. — Киев, 2002. — 480 с.
5. Новикова Л. Н., Тараскина А. Е. Урогенитальные микоплазмы и репродуктивное здоровье женщины. Мат. XXXVI науч.-практ. конференции «Влияние ИППП на распространение ВИЧ-инфекции и репродуктивное здоровье населения». — СПб., 2001. — С. 43–44.
6. Прозоровский С. В., Раковская И. В., Вульфович Ю. В. Медицинская микоплазмология. — М., 1995. — 288 с.
7. Савичева А. М., Башмакова М. А., Новикова Л. Н. Микоплазмы и микоплазменные инфекции гениталий. ЗППП. — 1996. — № 2. — С. 28–29.
8. Christiansen G., Jensen L. T., Boesen T., Emmersen J., S. A. Ladefoged, Li-K. Schiøtz and Birkelund S. Molecular biology of *Mycoplasma*. Wien. Klin. Wochenschr. — 1997. — Vol. 109. — P. 557–561.
9. Domeika M. Diagnosis of genital chlamydial infection in humans as well as in cattle. Sweden, Uppsala - 1994. — P. 47.
10. Kenny G. E. *Mycoplasmas*. In Manual of clinical microbiology, Am. Society for microb. — 1991. — P. 478–482.
11. Mullis K. B., Faloora F. Methods Enzymol. — 1987. — Vol. 155. — P. 335–350.
12. Razin S., Yogev D. And Naot Y. Molecular Biology and Pathogenicity of *Mycoplasmas*. Microbiol Mol Biol Rev Dec. — 1998. — Vol. 62. — N 4. — P. 1094–1156.
13. Taylor-Robinson D., Furr P. M. Genital mycoplasma infections. Wien Klin Wochenschr. — 1997. — Vol. 109. — N 14–15. — P. 578–583.

В. М. ПРОКОПЕНКО

НИИ акушерства и гинекологии
им. Д. О. Отта РАМН, Санкт-ПетербургСЕЛЕНОСОДЕРЖАЩИЕ БЕЛКИ
И БЕРЕМЕННОСТЬ

В обзоре представлены современные сведения о селеносодержащих белках. Рассмотрено поведение селенопротеинов из семейства глутатионпероксидаз при беременности и ее осложнениях.

Селеносодержащие белки, играющие немаловажную роль в организме млекопитающих, исследуются около 30 лет. В настоящее время выявлено 13 селенопротеинов [4], из которых 11 идентифицированы: клеточная (классическая) глутатионпероксидаза (ГП), внеклеточная (плазменная) ГП, фосфолипидгидропероксидглутатионпероксидаза (PHGP), желудочнокишечная ГП, селенопротеин Р, йодтирониндейодиназа 1, 2 и 3 типов, селеноротейн W, тироредоксинредуктаза и селенофосфатаза [8]. Все селенопротеины содержат в активном центре молекулы уникальную аминокислоту — селеноцистеин. Синтез данной аминокислоты закодирован в нуклеотидной последовательности УГА м-РНК и осуществляется в клетке из неорганического селена и серина. Специфические последовательности м-РНК опознаются уникальной т-РНК [20]. Общий механизм каталитического действия селенопротеинов включает редокс — потенциал селеноцистеинового остатка активного центра белка, где происходит образование водород-водородных связей между селеноцистеином и остатками триптофана и/или глутаминовой кислоты [6].

Изученные селеносодержащие белки могут быть подразделены на два основных типа: семейство ГП и семейство диодиназ. Семейство ГП включает 4 селенопротеина. ГП выполняют в организме важную роль, являясь мощными антиоксидантными ферментами, которые защищают клетку и целый организм от разрушительного действия активных метаболитов кислорода. Наряду с общей функцией ГП-азы отличаются

друг от друга по локализации в ткани, субстратной специфичности, регуляции, чувствительности к дефициту селена и ряду специфических функций.

Клеточная и плазменная ГП-азы кодируются разными генами, однако не менее 44% аминокислотных последовательностей в молекуле этих белков идентично. Подобная картина отмечается и у других белков семейства. Индукция внеклеточной и клеточной ГП происходит в разных тканях при контакте с физиологической жидкостью фетоплацентарного барьера, ресничного тела и почек [2].

Большой интерес представляют данные, полученные Sies H. с соавторами [25], которые демонстрируют новую защитную функцию ГП в отношении белков в лизатах фибробластов человека. Как известно, генерация пероксинитрита приводит к его взаимодействию с тирозином белков и образованию 3-нитротирозина. Введение ГП в среду приводит к уменьшению содержания пероксинитрита, причем действие фермента более эффективно, чем влияние хорошо зарекомендовавшего себя эбселена (2-фенил-1, 2-бензиселенозола). Карбоксиметилирование селеноцистеина в активном центре ГП приводит к потере «классической» глутатионпероксидазной активности, но сохраняет действие фермента в отношении пероксинитрита. Полученные сведения указывают на иную функцию ГП, которая, подобно селенометионину, защищает белки от окисления пероксинитритом.

Желудочнокишечная ГП экспрессируется исключительно в желудочно-кишечном тракте и



служит барьером на пути гидроперекисей, образующихся при питании и метаболизме ксенобиотиков. Данный изофермент ГП обладает наивысшей стабильностью при дефиците селена в организме [1].

Четвертым селенопротеином семейства ГП является РНГР₂, основная функция которой состоит в защите липидов мембранных структур клетки от активных метаболитов кислорода. Следует отметить, что специфическая активность РНГР₂ коррелирует со степенью созревания сперматозоидов у млекопитающих [15, 16], более того, белок изменяет свои физические характеристики и биологические функции в процессе созревания спермы. Показано, что РНГР₂ в разрушенных сперматозоидах присутствует в виде растворимой пероксидазы. Созревшие сперматозоиды содержат фермент в энзиматически неактивной форме в виде нерастворимого белка, связанного с кислородом [27]. В зрелом сперматозоиде на долю РНГР₂ белка приходится, по крайней мере, 50% материала, что позволяет рассматривать РНГР₂ как главный структурный белок митохондриальной капсулы спермы. Локализован белок в спиральной оболочке, окружающей жгутик [9]. При дефиците селена наблюдается механическая неустойчивость митохондриального участка, где роль структурного белка выполняет РНГР₂, что, в конечном итоге, может сопровождаться мужским бесплодием.

Семейство диодиназ насчитывает три фермента, из которых антиоксидантным эффектом обладает только тиоредоксинредуктаза. Тиоредоксинредуктаза человека близка к глутатионредуктазе, но отличается от последней наличием последовательно-сти цистеин-Se-цистеин. Антиоксидантное действие фермента связано с уменьшением количества сульфгидрильных групп либо непосредственно в остатках цистеина, либо при белок-белковых и/или белок-ДНК взаимодействии

с участием тиоредоксина в качестве кофактора [26]. Наиболее подробно тиоредоксинредуктаза изучена Groter с соавт. [7]. Белок был выделен из плаценты со специфической активностью 42 Е/мг белка и содержанием селена $0,94 \pm 0,03$ моль/моль субъединицы. Фермент работает по механизму «пинг-понг», его активность зависит от внутриклеточного содержания селена. Примечательно, что на уровень активности фермента не оказывает влияния уровень экзогенного селена. Два других фермента семейства диодиназ: тиреоидная диодиназа и селенофосфат синтетаза не играют роли в контроле над процессами липидной пероксидации. Функция тиреоидной диодиназы заключается в образовании и регуляции активного тиреоидного гормона, а селенофосфат синтетаза включает селеноцистеин в селенопротеины [10].

Селенопротеин Р, который не входит в два выше описанных семейства, представляет гликопротеин, содержащий 10 остатков селеноцистеина в полипептидной цепи, что составляет более 50% от содержания селена в плазме человека и животных. Функции данного селенопротеина полностью не выяснены, однако в опытах *in vitro* показано, что введение селенопротеина Р приводит к уменьшению содержания пероксинитрита и фосфолипидгидропероксида в плазме человека. В исследованиях *in vivo* продемонстрированы его взаимосвязь с эндотелием стенок сосудов, являющегося главной мишенью для пероксинитрита. Экспрессия м-РНК селенопротеина Р происходит преимущественно в интерстициальных клетках Лейдига [12]. Регуляция транскрипции селенопротеина Р у человека осуществляется медиаторами воспалительных процессов [18]. Рядом авторов содержание селенопротеина Р в сыворотке крови рассматривается как биохимический маркер статуса селена [21]. Уровень содержания селенопротеина Р в сыворотке крови людей

значительно колеблется в зависимости от региона проживания. Наиболее высокий уровень селенопротеина Р отмечается в крови жителей Бельгии [14].

Наименее изученным из известных селенопротеинов является селенопротеин W, который представляет внутриклеточный белок, содержащий один остаток селеноцистеина [3].

На современном этапе о содержании селенопротеинов в организме в клинической практике судят по статусу селена, который определяется либо как соотношение содержания селена в сыворотке и моче [10], либо как соотношение активностей ГП в эритроцитах и плазме [8].

Известно, что повышение уровня активных метаболитов кислорода рассматривается как фактор, способствующий развитию и/или поддерживающий осложнений беременности. Селенопротеины из семейства ГП, которые являются важным звеном в перехвате свободных радикалов и системы детоксикации, могут играть существенную роль в контроле за течением осложнений беременности. Вместе с тем литературные данные о поведении ГП как при неосложненной беременности, так и при патологии беременности крайне малочисленны и неоднозначны.

У беременных женщин наблюдается резкое падение уровня активности селенозависимой ГП в крови в первом триместре беременности. Низкий уровень активности фермента сохраняется на протяжении всей беременности по сравнению с активностью ГП крови небеременных женщин репродуктивного возраста (19–35 лет). В плазме крови беременных женщин наблюдается значительное падение активности ГП во втором триместре. Активности фермента в крови матери и в крови плода не отличаются на протяжении беременности, а в амниотической жидкости активность ГП либо не выявляется, либо присутствует в следовых количествах. Выявлена

корреляционная зависимость между уровнем активности ГП в цельной крови и содержанием конечного продукта липидной пероксидации — малонового диальдегида в плазме беременных женщин [17]. В плаценте женщин с физиологически протекающей беременностью активность селенозависимой ГП практически не меняется [24].

Литературные данные об изменении активности ГП в плаценте при осложненной гестозом беременности противоречивы. Кпарен с соавт. отмечают увеличение активности ГП в тканях плаценты и децидуальной оболочке у женщин с гестозом. Активность фермента в децидуальной оболочке выше, чем в плаценте как у женщин с физиологически протекающей беременностью, так и у женщин с гестозом [11]. Roganen A. K. с соавт. не выявили достоверных различий в уровне активности ГП в плаценте женщин с физиологически протекающей беременностью и в плаценте женщин с гестозом [22]. Третья группа исследователей обнаружила снижение уровня активности ГП [30] и уровня экспрессии м-РНК [29] в плаценте женщин с гестозом, при этом Walsch S. W. и Wang Y. выявили у женщин с гестозом увеличение содержания промбксана и гидроперекисей липидов [28]. Авторы высказали гипотезу, согласно которой в плаценте при физиологически протекающей беременности ГП лимитирует активность простагландин-Н-синтазы путем связывания гидроперекисей липидов. Недостаток активности ГП в плаценте женщины с гестозом способствует увеличению гидроперекисей липидов, что, в свою очередь, стимулирует активность простагландин-Н-синтазы и увеличивает образование тромбксана и гидроперекисей.

Несмотря на противоречивость полученных данных, авторы публикаций единодушны во мнении, что существенную роль при патологическом течении беременности играет дисбаланс

между интенсивностью процессов пероксидации и уровнем антиоксидантной защиты [13]. В связи с этим для коррекции глутатионзависимой системы антиоксидантной защиты у беременных женщин сроком 7–9 недель был использован мелатонин, который принимался орально в дозе 6 мг один раз в сутки в 12 часов. Максимальное увеличение активности фермента наблюдали в образцах хориона через 3 часа после приема мелатонина. Изменений в активности супероксиддисмутазы в этот период авторы не отмечали. Полученные результаты указывают на то, что экзогенный мелатонин способен косвенно защитить хорион от повреждений, наблюдаемых при интенсификации процессов свободнорадикального окисления [19]. Перфузия плаценты женщины с гестозом раствором витамина С и/или витамином Е *in vitro* способствовала снижению уровня липидной пероксидации в плаценте и нормализации активности ферментов антиоксидантной защиты, в частности ГП [23].

Анализ литературных данных позволяет считать, что поведение селенопротеинов при беременности и ее осложнениях изучено недостаточно, в связи с чем отсутствует ясное понимание места и роли селенозависимой ГП в механизме патогенеза беременности.

Литература

1. Brigelius-Flohe R. Tissue-specific functions of individual glutathione peroxidases. // *Free Radic. Biol. Med.* — 1999. — Vol. 27. — N. 9–10. — P. 951–965.
2. Burk R. F. Molecular biology of selenium with implications for its metabolism // *FASEB J.* — 1991. — Vol. 5. — N 9. — P. 2274–2279.
3. Burk R. F., Hill K. E. Orphan selenoproteins // *Bioessays.* — 1999. — Vol. 21. — N 3. — P. 231–237.
4. Daniels L. A. Selenium metabolism and bioavailability // *Biol. Trace Elem. Res.* — 1996. — N. 3. — P. 185–199.
5. Ebert-Dumig R, Seufert J, Schneider D. et al. Expression of selenoproteins in monocytes and macrophages — implications for the immune system // *Med. Klin.* — 1999. — Vol. 15. — N 94, Suppl. 3. — P. 29–34.
6. Flohe L. Selenium in peroxide metabolism // *Med. Klin.* — 1997. — Vol. 15. — N 92, Suppl. 3. — P. 5–7.
7. Gromer S., Arscott L.D., Williams C. H. et al. Human placenta thioredoxin reductase. Isolation of selenoenzyme, steady state kinetics, and inhibition by therapeutic gold compounds // *J. Biol. Chem.* — 1998. — Vol. 273. — N 32. — P. 433–438.
8. Holben D. H., Smith A. M. The diverse role of selenium within selenoproteins: a review // *J. Am. Diet Assoc.* — 1999. — Vol. 99. — N 7. — P. 836–843.
9. Karimpour I., Cutler M., Shih D. et al. Segue of the gene encoding the mitochondrial capsule selenoprotein of mouse sperm? identification of three in-phase TGA selenocysteine codons // *DNA Cell Biol.* — 1992. — N 11. — P. 693–699.
10. Kbiata J. Selenium and the organism // *Cas. Lek. Cesk.* — 1999. — Vol. 138. — N 4. — P. 99–106.
11. Kvapen M. F., Peters W. H., Mulder T. P. et al. Glutathione and glutathione-related enzymes in decidua and placenta of controls and women with preeclampsia // *Placenta.* — 1999. — Vol. 20. — P. 541–546.
12. Koga M., Tanaka H., Yomogida K. et al. Expression of selenoprotein-P messenger ribonucleic acid in the rat testis // *Biol. Reprod.* — 1998. — Vol. 58. — P. 261–265.
13. Lutlu-Turkoglu U., Ademoglu E., Ibrahimoglu L. et al. Imbalance between lipid peroxidation and antioxidant status in preeclampsia. // *Gynecol. Obstet. Invest.* — 1998. — Vol. 46. — P. 37–40.
14. Marchaluk E., Persson-Moschos M., Thorling E.B., Akesson B. Variation in selenoprotein P concentration in serum from different European regions // *Eur. J. Clin. Nutr.* — 1995. — Vol. 49. — N 1. — P. 42–48.
15. Mariorino M., Flohe L., Roveri A. et al. Selenium and reproduction // *Biofactors.* — 1999. — Vol. 10. — N 2–3. — P. 251–256.

16. Mariorino M., Wissing J. B., Brigelius-Flohe R. et al. Testosterone mediates expression of the selenoprotein PHGP_x by induction of spermatogenesis and not by direct transcriptional gene activation // *FASEB J.* — 1998. — Vol. 12. — N 13. — P. 1359–1370.
17. Mihailovic M., Cvetkovic M., Ljubic A. et al. Selenium and malondialdehyde content and glutathione peroxidase activity in maternal and umbilical cord blood and amniotic fluid // *Biol. Trace Elem. Res.* — 2000. — Vol. 215. — P. 11–19.
18. Mostert V. Selenoprotein P: properties, function and regulation // *Arch. Biochem. Biophys.* — 2000. — Vol. 376. — P. 433–438.
19. Okatani J., Wakatsuki A., Shinohara K. et al. Melatonin stimulates glutathione peroxidase activity in human chorion // *J. Pineal. Res.* — 2001. — Vol. 30. — P. 199–205.
20. Patching S. G., Gardiner P. H. Recent developments in selenium metabolism and chemical speciation: a review // *J. Trace Elem. Med. Biol.* — 1999. — Vol. 13. — N 4. — P. 193–214.
21. Persson-Moschos M., Huang W., Srikumar T.S. et al. Selenoprotein P in serum as a biochemical marker of selenium status // *Analyst.* — 1995. — Vol. 120. — N 3. — P. 833–836.
22. Poranen A. K., Ekblad U., Uotila P., Ahotupa M. Lipid peroxidation and antioxidants in normal and preeclamptic pregnancies // *Placenta.* — 1996. — Vol. 17. — P. 401–405.
23. Poranen F. K., Ekblad U., Uotila P., Ahotupa M. The effect of vitamin C and E on placental lipid peroxidation and antioxidative enzymes in perfused placenta // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* — 1998. — Vol. 77. — P. 372–376.
24. Qanungo S., Mukherjee M., Ontogenic profile of some antioxidants and lipid peroxidation in human placental and fetal tissues // *Mol. Cell. Biochem.* — 2000. — Vol. 215. — P. 11–19.
25. Sies H., Sharov V. S., Klotz L. O., Briviba K. Glutathione peroxidase protects against peroxynitrite-mediated oxidation. A new function for selenoproteins as peroxynitrite reductase // *J. Biol. Chem.* — 1997. — Vol. 272. — N 44. — P. 27812–27817.
26. St Germain D. L., Galton V. A. The deiodinase family of selenoproteins // *Thyroid* — 1997. — Vol. 4. — P. 655–668.
27. Ursini F., Heim S., Kiess M. et al. Dual function of the selenoprotein PHGP_x during sperm maturation // *Science.* — 1999. — Vol. 285. — P. 1393–1396.
28. Walsh S. W., Wang Y. Deficient glutathione peroxidase activity in preeclampsia is associated with increased placental production of thromboxane and lipid peroxides // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1993. — Vol. 169. — P. 1456–1461.
29. Wang Y., Walsh S. W. Antioxidant activities and mRNA expression of superoxide dismutase, catalase, and glutathione peroxidase in normal and preeclamptic placentas // *J. Soc. Gynecol. Investig.* — 2000. — Vol. 3. — P. 179–184.
30. Wictor H., Kancofer M., Zrubek H., Kotarski J. Glutathione peroxidase activity in normal and preeclamptic placentas // *Ginecol. Pol.* — 2000. — Vol. 71. — P. 799–803.

**УСТОЙЧИВОСТЬ CHLAMYDIA TRACHOMATIS
К АНТИБИОТИКАМ**

В обзоре проанализированы данные литературы, освещающей различные аспекты устойчивости Chlamydia trachomatis к антибиотикам: возможные молекулярные механизмы, клиническое значение резистентности, определенной in vitro, а также роль антибиотиков в индукции персистенции.

Chlamydia trachomatis – облигатные внутриклеточные бактерии, вызывающие широкий спектр заболеваний у человека. В настоящее время *C. trachomatis* является самым распространенным инфекционным агентом, передающимся половым путем. Клиническими проявлениями хламидийной инфекции у женщин являются цервициты, уретриты, сальпингиты и эндометриты, у мужчин – уретриты и эпидидимиты. Отличительной особенностью хламидийной инфекции является то, что у 50–70% женщин и 30–50% мужчин заболевание протекает бессимптомно. В этой связи наибольшую опасность хламидии представляют для репродуктивного здоровья женщины, так как вовремя не установленная и поэтому не пролеченная инфекция может вызвать поражения органов малого таза, внематочную беременность и трубное бесплодие.

Механизмы действия тетрациклинов, макролидов и фторхинолонов

Для лечения хламидийных инфекций традиционно используют тетрациклины, макролиды и фторхинолоны [38]. К группе тетрациклинов относятся родственные по химическому строению, антимикробному спектру и механизму действия природные антибиотики, продуцируемые видами *Streptomyces*, и их полусинтетические производные: тетрациклин, морфоциклин, окситетрациклин, метациклин, доксициклин и другие. Тетрациклины – антибиотики широкого спектра действия, оказывающие на чувствительные микроорганизмы бактериостатический эффект. Тетрациклины активны в отношении грам-положительных и грам-отрицатель-

ных бактерий, а также спирохет, риккетсий, хламидий и микоплазм. Ингибирующий эффект тетрациклинов обусловлен их взаимодействием с комплексом «рибосома – мРНК», что приводит к подавлению синтеза белка.

Макролиды – продуцируемые некоторыми видами *Streptomyces* антибиотики широкого спектра действия – характеризуются наличием в их молекуле макроциклического лактонного кольца. Известны природные (эритромицин, олеандомицин, джозамицин и спирамицин) и полусинтетические (рокситромицин, кларитромицин и др.) препараты, которые применяются преимущественно для лечения грам-положительных (гноеродных кокков, кластридий), некоторых грам-отрицательных бактерий (бруцелл, гемофильных палочек), а также внутриклеточных паразитов – риккетсий, хламидий и др. Макролиды проявляют бактериостатический эффект, связываясь с 50S субъединицей рибосомы, что приводит к нарушению синтеза белка.

Фторхинолоны – фторированные производные нафтидиксовой кислоты и других хинолонов, спектр активности которых в большей степени включает грам-отрицательные бактерии. Фторхинолоны обладают бактерицидным эффектом, ингибируя ДНК-гиразу и топоизомеразу IV – ферменты, участвующие в репликации ДНК.

Формирование резистентности к тетрациклинам, макролидам и фторхинолонам

Устойчивость микроорганизмов к антимикробным средствам разделяют на естественную (природную) и приобретенную. Естественная устойчивость относится

к видовым признакам и связана с отсутствием у микроорганизма мишени действия антибиотика или непроницаемостью клеточной стенки для определенных лекарственных средств. Появление у бактерий приобретенной резистентности не обязательно сопровождается снижением клинической эффективности антибиотика.

Механизмы формирования резистентности микроорганизмов к антибиотикам сложны и разнообразны. К основным механизмам антибиотикорезистентности бактерий относятся:

1) инактивация антибиотика в результате его деструкции или модификации;

2) изменение мишени действия антибиотика;

3) уменьшение проницаемости клеточной стенки;

4) выкачивание антибиотика энергозависимым способом (активный эффлюкс);

5) возникновение у микроорганизма альтернативного пути образования жизненно важного метаболита, который заменяет основной путь, блокированный антибиотиком (метаболический «шунт»).

За последние несколько десятилетий фармацевтическая промышленность создала много синтетических и полусинтетических агентов, способных противостоять большинству ферментов, действие которых приводит к деградации или модификации природных антибиотиков. По этой причине менее специфические механизмы резистентности, такие как уменьшение проницаемости клеточной стенки и активный эффлюкс, вероятно, становятся более актуальными в клинической практике. Большинство антибиотиков легко попадает внутрь грам-положительных бактерий через пептидогликановый слой, в то время как наружная мембрана грам-отрицательных бактерий, в том числе и хламидий, служит барьером для многих из них, осо-

бенно для препаратов с выраженной гидрофильностью (тетрациклины, макролиды и др.) [36]. Поступление веществ извне у таких бактерий обеспечивают специальные белки наружной мембраны — порины, которые образуют специфические водные каналы. Мутационные процессы, изменяющие структуру таких каналов и/или уменьшающие их количество, снижают проницаемость клеточной оболочки. Следует отметить, однако, что такое снижение проницаемости клеточной оболочки само по себе очень редко приводит к значимому уровню резистентности [36].

Другим механизмом резистентности бактерий к антибиотикам является активный эффлюкс — энергозависимый процесс выкачивания антибиотика из клетки. Осуществляется такое выкачивание эффлюксными транспортёрами, которые у бактерий можно разделить на 4 семейства на основании их структуры, функционирования и гомологии [36]. Системы эффлюкса грам-отрицательных бактерий обычно состоят из трех компонентов: эффлюкс-транспортёра, локализованного в цитоплазматической мембране, канала наружной мембраны и белка-помощника, который соединяет эффлюкс-транспортёр и канал наружной мембраны. Химический агент проникает внутрь клетки через пориновые каналы наружной мембраны, частично встраиваясь в цитоплазматическую мембрану. Транспортёр захватывает молекулы этого вещества и выбрасывает их наружу через свой канал [37]. Естественные субстраты бактериальных эффлюксных систем в большинстве случаев неизвестны; предполагается, что они участвуют в удалении токсичных веществ из цитоплазмы и цитоплазматической мембраны бактериальной клетки [9]. Активный эффлюкс считается основным механизмом резистентности к тетрациклинам; эффлюксные системы

кодируются как хромосомными (*envD*, *texB*), так и плазмидными (*tet A*) генами [14, 36].

Основным механизмом формирования резистентности к макролидам и фторхинолонам является изменение мишени действия антибиотика. Устойчивость к макролидам в большинстве случаев связана с изменениями в 23S рРНК: метилированием аденина или нуклеотидными заменами в пептидилтрансферазной петле домена V. Метилирование аденина в позиции 2058 (здесь и далее нумерация оснований по *Escherichia coli*) осуществляет аденин-специфическая метилтрансфераза (метилаза) — фермент, кодируемый геном *erm* [13, 46]. Кроме модификации аденина, резистентность к макролидам могут вызывать нуклеотидные замены в гене, кодирующем рРНК (*rml*). В соответствии со вторичной структурой 23S субъединицы РНК рядом с A2058 располагаются G2057 и C2611; эти основания связаны между собой водородными связями и обуславливают способность данного фрагмента взаимодействовать с макролидами. Мутации в этих позициях приводят к разрушению водородной связи между ними, обеспечивая таким образом устойчивость к макролидам [46].

Активный эффлюкс также может определять устойчивость бактерий к макролидам [39]. Кроме того, описаны ферменты, инактивирующие макролиды, например, посредством их гликозилирования [24], однако распространение и клиническое значение этих ферментов невелико.

На основании многочисленных наблюдений был сделан вывод о том, что мишенью действия фторхинолонов у грам-отрицательных бактерий является ДНК-гираза, у грам-положительных — топоизомераза IV [20]. ДНК-гираза состоит из двух пар субъединиц A и B, кодируемых генами *gyrA* и *gyrB* соответственно.

ДНК-гираза катализирует АТФ-зависимое отрицательное суперскручивание ДНК и вовлечена в процессы репликации, рекомбинации и транскрипции [45]. Топоизомераза IV – это тетрамер, состоящий из двух пар субъединиц ParC и ParE, гомологичных субъединицам GyrA и GyrB соответственно; топоизомераза IV участвует в разделении реплицированной хромосомы [1].

Исследование резистентных к фторхинолонам *Escherichia coli* показало наличие точечных нуклеотидных замен в гене *gyrA*, приводящих к аминокислотным заменам Ala 67 на Ser, Ser 83 на Leu или Trp, Gln 106 на Ser [47]. Фрагмент гена *gyrA* *E. coli*, кодирующий аминокислотную последовательность с 67 по 106 аминокислоту (область активного центра фермента), был назван участком, определяющим резистентность к фторхинолонам (*quinolone-resistance-determining region* – QRDR). Позднее было показано наличие точечных мутаций в районе гена *parC*, гомологичном QRDR *gyrA*, которые также определяли резистентность к фторхинолонам у *E. coli* [29]. В ходе дальнейших исследований выяснилось, что точечные мутации именно в QRDR *gyrA* и *parC* обеспечивали высокий уровень резистентности к фторхинолонам штаммов *Neisseria gonorrhoeae*, *Helicobacter pylori*, *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa* и других микроорганизмов [7, 32, 27, 35].

Мутации в генах, кодирующих ДНК-гиразу и топоизомеразу IV – не единственный механизм формирования устойчивости микроорганизмов к фторхинолонам. В последние годы появились сообщения о появлении резистентности, связанной с активным эффлюксом; у штаммов с высоким уровнем резистентности к фторхинолонам она обеспечивается сочетанием эффлюкса с изменением мишени [21, 26].

Антибиотикорезистентность хламидий и возможные механизмы ее формирования

В последние годы появилось немало сообщений о выделении клинически и *in vitro* резистентных хламидий [10, 25, 30, 41], однако до сих пор нет ясного понимания ни клинической значимости этой резистентности, ни механизмов ее формирования. В работе S. Dessus-Babus (1998) при изучении лабораторных мутантов, выращенных на субингибирующих концентрациях фторхинолонов офлоксацина и спарфлоксацина, было показано, что точечная мутация в QRDR гена *gyrA*, ведущая к замене Ser 83 на Ile, увеличивает минимальную ингибирующую концентрацию офлоксацина в 60 раз, спарфлоксацина – в 1000 раз [16]. Авторы работы предполагают, что этот механизм – изменение ДНК-гиразы и топоизомеразы IV – может быть задействован в формировании устойчивости хламидий в ходе терапии фторхинолонами; на сегодняшний день, однако, никаких данных относительно клинических изолятов не получено.

Множественное выявление хламидий у одного пациента иногда после нескольких курсов антихламидийной терапии – явление не редкое [2, 8, 15, 28, 31, 34, 41], хотя в полной мере оценить его масштабы весьма затруднительно, так как контроль излеченности далеко не везде принят в клинической практике. Более того, до недавнего времени при выяснении, является повторная инфекция следствием рецидива или реинфекции, полагаться приходилось в основном на слова пациента. Применение методов генотипирования, а именно секвенирование фрагментов гена *omp1*, кодирующего основной белок наружной мембраны МОРР (*major outer membrane protein*), в значительной мере позволяет ответить на

вопрос о вероятности реинфекции [15]. Очевидно, однако, что генотипирование хламидий не дает ответа на этот вопрос, если инфицирование происходит от одного и того же партнера.

Одним из самых интригующих вопросов для клиницистов и микробиологов на сегодняшний день является вопрос о рецидивирующей хламидийной инфекции. Причинами возникновения рецидивов хламидийной инфекции считают:

а) назначение неадекватного лечения или нарушение пациентом предписанной схемы лечения;

б) резистентность хламидий к антибиотикам;

в) способность хламидий к персистенции – длительному выживанию внутри клетки-хозяина, что, в свою очередь, может быть самым сложным и тесным образом связано с антибиотикорезистентностью хламидий.

Персистенция бактерий, как известно, обусловлена их способностью адаптироваться к изменяющимся условиям окружающей среды. Такого рода фенотипические изменения какого-либо признака или нескольких признаков микроорганизма называют модификациями, которые, в отличие от мутаций, хотя и контролируются геномом, наследственно не закрепляются. По существу, модификации возникают как адаптивные реакции отдельных микроорганизмов или всей популяции в целом в ответ на стресс и проявляются в изменении морфологических, биохимических, антигенных и других признаков, что позволяет им выживать и поддерживать на должном уровне численность своей популяции. После устранения факторов, вызвавших образование модификации, микроорганизмы возвращаются к исходному фенотипу. Биохимической основой модификации является контролируемая регуляторными генами индукция или репрессия соответствующих структурных генов. Примером модификации

может служить способность некоторых микроорганизмов образовывать под действием пенициллина L-формы, лишенные клеточной стенки, а вместе с ней и лишенной действия некоторых антибиотиков, а также структур, распознаваемых защитными факторами макроорганизма. L-формы сохраняют свою жизнеспособность и даже способность размножаться, а затем вновь возвращаются к исходной форме после прекращения действия пенициллина.

Под термином «персистенция хламидий» принято понимать длительное существование хламидий внутри клетки-хозяина в живом, но некультивируемом виде. Персистенция хламидий – это отклонение их жизненного цикла от нормального, которое может быть вызвано целым рядом факторов, включая антибактериальную терапию.

Жизненный цикл хламидий состоит из чередования двух функционально и морфологически различающихся форм – инфекционных внеклеточных элементарных телец (ЭТ) и репродуктивных внутриклеточных ретикулярных телец (РТ). ЭТ прикрепляются к чувствительным клеткам и проникают в них путем эндоцитоза. В течение первых двух часов ЭТ начинают дифференцироваться в РТ: ослабляются дисульфидные связи между цистеин-богатыми белками наружной мембраны, вследствие чего повышается ее проницаемость, усиливается транспорт питательных веществ и возрастает метаболическая активность [5, 42]. В это же время происходит деконденсация хламидийной хромосомы и начинается экспрессия генов, продукты которых участвуют в процессах транскрипции, трансляции и созревания белков, а также генов, кодирующих белки, – медиаторы взаимодействия хламидийного включения и клетки-хозяина [40]. По мере созревания РТ увеличиваются в размере; прибли-

зительно через двенадцать часов после инфицирования они начинают делиться. Во время активного деления ретикулярных телец синтезируются ферменты гликолиза, пентозофосфатного «шунта» и других метаболических путей [23], некоторые структурные компоненты наружной мембраны (например, МOMP), клеточной стенки, системы секреции III типа и др. [19, 44]. Примерно через восемнадцать часов после инфицирования клетки хламидиями начинается дифференциация РТ в ЭТ: происходит реконденсация хламидийной хромосомы и экспрессия гистонподобного белка Hc1, а также некоторых белков наружной мембраны (например, Omp3) и др. [40]. Жизненный цикл хламидий завершается лизисом клетки через 48–72 часа в зависимости от штамма и условий культивирования.

Отклонение цикла развития хламидий от нормального может быть индуцировано целым рядом факторов самой разной природы. На многочисленных клеточных моделях было показано, что персистенцию хламидий могут вызывать цитокины (интерферон?), антибиотики (пенициллин, хлортетрациклин, эритромицин, сульфонамиды, рифампин, азитромицин, ципрофлоксацин и др.), а также истощение культуры по некоторым аминокислотам (триптофану и др.) [3–6, 17, 18]. *In vitro* персистенция хламидий проявляется отсутствием выраженного роста, ограниченной метаболической активностью, неспособностью к репродукции и инфицированию других клеток. При иммунофлюоресцентном анализе персистирующих хламидий наблюдаются aberrантные – нетипичных размера и морфологии – внутриклеточные включения, которые, по данным электронной микроскопии, характеризуются наличием увеличенных РТ и практически полным отсутствием ЭТ [5, 10]. Авторы отмечают, что измене-

ния в развитии хламидий, индуцированные перечисленными выше факторами, являются обратимыми: после удаления из инкубационной среды медиатора персистенции возобновляется деление хламидий и продукция ЭТ, способных инфицировать свежий монослой.

В какой мере персистенция хламидий, описанная в экспериментах *in vitro*, отражает ситуацию *in vivo*, на сегодняшний день неизвестно. Очевидно, что клеточные модели имеют целый ряд ограничений, и самым существенным из них является отсутствие факторов макроорганизма, в том числе и иммунных, которые могут быть задействованы в установлении персистенции и последующей реактивации хламидий. По образному выражению G. L. Byrne (2001), хламидии, по-видимому, обладают способностью при любом негативном воздействии включать «тормоз репликации» и замедлять таким образом клеточное деление [11]. Это событие сопровождается изменениями, которые, возможно, имеют отношение к патогенному потенциалу хламидий и позволяют им устанавливать длительное взаимодействие с клеткой-хозяином. Косвенными доказательствами персистенции хламидий *in vivo* может служить обнаружение хламидийной ДНК в биопсийных материалах эндометрия и фаллопиевых труб, взятых у женщин с бесплодием; при этом выделить хламидии в культуре клеток не удалось [12].

В настоящее время усилия многих исследователей направлены на выявление молекулярных механизмов устойчивости хламидий к антибиотикам, а также взаимосвязи между персистенцией хламидий и их антибиотикорезистентностью. Несмотря на то, что сообщения о резистентности *in vitro* *Chlamydia trachomatis* стали появляться с 1980 года [33], вопрос о клинической значимости

этого феномена до сих пор остается открытым. Так, в работе R. B. Jones с соавт. (1990) были описаны клинические изоляты, резистентные *in vitro* к тетрациклину, доксициклину, эритромицину и клндамицину [25]. Пациенты, от которых были получены эти мультирезистентные штаммы, после лечения миноциклином (2 пациента) и доксициклином (1 пациент) через несколько недель обследовались снова: результаты культуральных тестов были отрицательными. A. H. Van der Willigen (1988) и T. M. Hooton с соавт. (1990) выявили высокий показатель рецидивов при лечении острых урогенитальных хламидийных инфекций ципрофлоксацином, в то время как в культуре клеток рост хламидий, выделенных от этих пациентов, ципрофлоксацином эффективно подавлялся [22, 43]. J. Somani с соавт. (2000) опубликовали работу, в которой неудачи антихламидийной терапии азитромицином, напротив, согласовались с данными *in vitro* тестирования клинических изолятов: все 3 описанных изолята были устойчивы к высоким концентрациям доксициклина, азитромицина и офлоксацина. Более того, авторы показали, что именно рецидив, а не реинфекция имел место в каждом из 3 случаев. Секвенирование гена *otr1* подтвердило генетическую идентичность штаммов, выделенных до лечения и во время рецидива [41].

Наиболее масштабное исследование персистенции хламидий с точки зрения актуальности этого явления в клинике было проведено D. Dean и соавт. (2000) [15]. При ретроспективном анализе клинических изолятов, полученных от 11 212 женщин в течение 10 лет, было выявлено, что 552 женщины имели 3 и более эпизода цервикальной хламидийной инфекции в течение 2 лет и более. Из этих 552 женщин 130 (24%) имели повторные инфекции, вызванные одним и тем же

серотипом хламидий. Для генотипирования было выбрано 45 изолятов, полученных от 7 женщин с рецидивирующей хламидийной инфекцией продолжительностью от 2 до 5 лет. *Otr1*-генотипирование показало, что 5 женщин из 7 имели один и тот же генотип хламидий при каждом эпизоде. Кроме того, методом лигазной цепной реакции (ЛЦР) были проанализированы отрицательные в культуре клеток пробы, полученные от этих пациенток в разное время между эпизодами хламидийной инфекции. Многие из них дали положительные ЛЦР-результаты, что, по мнению авторов, также может служить косвенным доказательством персистенции хламидий. Особого внимания заслуживает тот факт, что при определении чувствительности изолятов хламидий (по одному от каждой из 7 женщин) к доксициклину и азитромицину — а именно эти антибиотики использовались для антихламидийной терапии — только у одного продемонстрировано повышенное значение минимальной ингибирующей концентрации (МИК) по сравнению с контрольным чувствительным штаммом. Авторы работы заключили, что причиной персистенции хламидий в данных случаях с очень небольшой вероятностью могла служить их устойчивость к антибиотикам.

Почему персистирующие хламидии не могут так же эффективно, как и нормально развивающиеся, элиминироваться в ходе антибактериальной терапии? Если рассматривать персистенцию хламидий как реакцию на негативное воздействие, проявляющуюся в изменении морфологических, биохимических и антигенных характеристик этого микроорганизма, то можно предположить, что уменьшение чувствительности к антибиотикам является следствием этих изменений. Так, в экспериментах с *Escherichia coli* показано, что кислородный стресс,

которому подвержены патогенные бактерии в тканях хозяина, индуцировал целый ряд адаптивных реакций, и некоторые из них — снижение синтеза порина *OmpF* и, возможно, активизация эффлюксных систем — приводили к фенотипической резистентности к тетрациклину, фторхинолонам и ампициллину [36].

Совершенно очевидно, что еще предстоит проделать огромную работу, чтобы прийти к глубокому и ясному пониманию всей совокупности процессов, происходящих в инфицированном хламидиями макроорганизме, а также механизмов, регулирующих взаимоотношения хламидий с клеткой-хозяином. Эти знания должны создать прочную теоретическую основу для обеспечения рациональной диагностики и терапии хламидийной инфекции.

Литература

1. Adams D. E., Shekhtmann E. M., Zechiedrich E. I., Schmid M. B., Cozzarelli N. R. The role of topoisomerase IV in partitioning bacterial replicons and structure of catenated intermediates in DNA replication // *Cell* — Vol. 71. — P. 277–288.
2. Allaire A. D., Huddleston J. F., Graves W. L. Initial and repeat screening for *Chlamydia trachomatis* during pregnancy // *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* — 1998. — Vol. 6. — P. 116–122.
3. Beatty W. L., Belanger T. A., Desai A. A., Morrison R. P., Byrne G. L. Tryptophan depletion as a mechanism of gamma interferon-mediated chlamydial persistence // *Infect. Immun.* — 1994. — Vol. 62. — P. 3705–3711.
4. Beatty W. L., Byrne G. L., Morrison R. P. Morphological and antigenic characterization of interferon- γ mediated persistent *Chlamydia trachomatis* infection *in vitro* // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* — 1993. — Vol. 90. — P. 3998–4002.
5. Beatty W. L., Morrison R. P., Byrne G. L. Persistent chlamydiae: from cell culture to a paradigm for

- chlamydial pathogenesis // *Microbiol. Rev.* — 1994. — Vol. 58. — P. 689–699.
6. Beatty W. L., Morrison R. P., Byrne G. L. Reactivation of persistent *Chlamydia trachomatis* in cell culture // *Infect. Immun.* — 1995. — Vol. 63. — P. 199–205.
7. Belland R. J., Morrison S. G., Ison C., Huang W. B. *Neisseria gonorrhoeae* acquires mutations in analogous regions of *gyrA* and *parC* in fluoroquinolone-resistant isolates // *Mol. Microbiol.* — 1994. — Vol. 14. — P. 371–380.
8. Blythe M. J., Katz B. P., Batteiger B. E., Ganser J. A., Jones A. B. Recurrent genitourinary chlamydial infections in sexually active female adolescents // *J. Pediatr.* — 1992. — Vol. 121. — P. 487–493.
9. Bolhuis H., Van Veen H. W., Poolman B., Driessen A. J., Konings W. N. Mechanisms of multidrug transporters // *FEMS Microbiol. Rev.* — 1997. — Vol. 21. — P. 55–84.
10. Bragina E. Y., Gomberg M. A., Dmitriev G. A. Electron microscopic evidence of persistent chlamydial infection following treatment // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.* — 2001. — Vol. 15. — P. 405–409.
11. Byrne G. L. Chlamydiae treatment failure: a persistent problem? // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.* — 2001. — Vol. 15. — P. 381.
12. Campbell L. A., Patton D. L., Moore D. E., Cappuccino A. L., Mueller B. A., Wang S.-P. Detection of *Chlamydia trachomatis* deoxyribonucleic acid in women with tubal infertility // *Fertil. Steril.* — 1993. — Vol. 59. — P. 45–50.
13. Chittum H. S., Champney W. S. Erythromycin inhibits the assembly of the large ribosomal subunit in growing *Escherichia coli* cells // *Curr. Microbiol.* — 1995. — Vol. 30. — P. 273–279.
14. Chopra I., Hawkey P. M., Hinton M. Tetracyclines, molecular and clinical aspects // *J. Antimicrob. Chemother.* — 1992. — Vol. 29. — P. 247–277.
15. Dean D., Suchland R. J., Stamm W. E. Evidence for long-term cervical persistence of *Chlamydia trachomatis* by *omp1* genotyping // *J. Infect. Dis.* — 2000. — Vol. 182. — P. 909–916.
16. Dessus-Babus S., Bebear C. M., Charron A., Bebear C., Barbeyrac B. Sequencing of gyrase and topoisomerase IV quinolone-resistance-determining regions of *Chlamydia trachomatis* and characterization of quinolone-resistant mutants obtained in vitro // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 1998. — Vol. 42. — P. 2474–2478.
17. Dreses-Werringloer U., Padubrin I., Jurgens-Saathoff B., Hudson A. P., Zeidler H., Kohler R. Persistence of *Chlamydia trachomatis* induced by ciprofloxacin and ofloxacin in vitro // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2000. — Vol. 44. — P. 3288–3297.
18. Dreses-Werringloer U., Padubrin I., Zeidler H., Kohler R. Effects of azithromycin and rifampin on *Chlamydia trachomatis* infection in vitro // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2001. — Vol. 45. — P. 3001–3008.
19. Hackstadt T., Scidmore-Carlson M., Shaw E., Fischer E. The *Chlamydia trachomatis* *IncA* protein is required for homotypic vesicle fusion // *Cell. Microbiol.* — 1999. — Vol. 1. — P. 119–130.
20. Hooper D. C. Mechanisms of action and resistance to older and newer fluoroquinolones // *Clin. Infect. Dis.* — 2000. — Vol. 31. — Suppl. 2. — P. S24–28.
21. Hooper D. C. Mechanisms of fluoroquinolone resistance // *Drug Resistance Updates.* — 1999. — Vol. 2. — P. 38–55.
22. Hooton T. M., Rogers M. E., Medina T. G., Kuwamura L. E., Ewers C., Roberts P. L., Stamm W. E. Ciprofloxacin compared with doxycycline for nongonococcal urethritis // *JAMA* — 1990. — Vol. 264. — P. 1418–1421.
23. Iliffe-Lee E. R., McClarty G. Glucose metabolism in *Chlamydia trachomatis*: 'energy parasite' hypothesis revisited // *Mol. Microbiol.* — 1999. — Vol. 33. — P. 177–187.
24. Jenkins G., Cundliffe E. Cloning and characterization of two genes from *Streptomyces lividans* that confer inducible resistance to lincomycin and macrolide antibiotics // *Gene* — 1991. — Vol. 108. — P. 55–62.
25. Jones R. B., Van der Pol B., Martin D. H., Shepard M. K. Partial characterization of *Chlamydia trachomatis* isolates resistant to multiple antibiotics // *J. Infect. Dis.* — 1990. — Vol. 162. — P. 1309–1315.
26. Kaatz G. W., Seo S. M., Ruble C. A. Efflux-mediated fluoroquinolone resistance in *Staphylococcus aureus* // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 1993. — Vol. 37. — P. 1086–1094.
27. Kanematsu E., Degushi T., Yashida M. Alterations in the GyrA subunit of the DNA gyrase and ParC subunit of DNA topoisomerase IV associated with quinolone resistance in *Enterococcus faecalis* // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 1998. — Vol. 42. — P. 433–435.
28. Kjar H. O., Dimcevski G., Hoff G., Olesen F., Ostergaard L. Recurrence of urogenital *Chlamydia trachomatis* infection evaluated by mailed samples obtained at home: 24 weeks' prospective follow up study // *Sex. Transm. Inf.* — 2000. — Vol. 76. — P. 169–172.
29. Kumagai Y., Kato J. I., Hoshino K., Akasaka T., Sato K., Ikeda H. Quinolone-resistant mutants of *Escherichia coli* DNA topoisomerase IV *parC* gene // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 1996. — Vol. 40. — P. 710–714.
30. Lefevre J. C., Lepargneur J. P., Guion D., Bei S. Tetracycline-resistant *Chlamydia trachomatis* in Toulouse, France // *Pathol. Biol.* — 1997. — Vol. 45. — P. 376–378.
31. Miller J. M. Recurrent chlamydial colonization during pregnancy // *Am. J. Perinatol.* — 1998. — Vol. 15. — P. 307–309.
32. Moore R. A., Beckhold B., Wong S., Kureishi A., Bryan L. E. Nucleotide sequence of the *gyrA* gene and characterization of ciprofloxacin-resistant mutants of *Helicobacter pylori* // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 1995. — Vol. 39. — P. 107–111.
33. Mourad A., Sweet R. L., Sugg N., Schachter J. Relative resistance to

- erythromycin in Chlamydia trachomatis* // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 1980. — Vol. 18. — P. 696–698.
34. Munday P. I., Thomas B. J., Gilroy C. B., Gilchrist C., Taylor-Robinson D. Infrequent detection of *Chlamydia trachomatis* in a longitudinal study of women with treated cervical infection // *Genitourin. Med.* — 1995. — Vol. 71. — P. 24–26.
35. Nakano M., Degushi T., Kawamura T., Yashida M. Mutation in the *gyrA* and *parC* genes in fluoroquinolone-resistant clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 1998. — Vol. 41. — P. 2289–2291.
36. Nicaido H. Prevention of drug access to bacterial targets: permeability barriers and active efflux // *Science* — Vol. 264. — P. 382–388.
37. Paulsen I. T., Broun M. H., Skurray R. A. Proton-dependent multidrug efflux systems // *Microbiol. Rev.* — 1996. — Vol. 60. — P. 575–608.
38. Ridgway G. L. Treatment of chlamydial genital infection // *J. Antimicrob. Chemother.* — 1997. — Vol. 40. — P. 311–314.
39. Ross J. I., Eady E. A., Cove J. H., Cunliffe W. J., Baumberg S., Wootton J. C. Inducible erythromycin resistance in staphylococci is encoded by a member of the ATP-binding transport super-gene family // *Mol. Microbiol.* — 1990. — Vol. 4. — P. 1207–1214.
40. Shaw E. I., Dooley C. A., Fisher E. R., Scidmore M. A., Fields K. A., Hackstadt T. Three temporal classes of gene expression during the *Chlamydia trachomatis* developmental cycle // *Mol. Microbiol.* — 2000. — Vol. 37. — P. 913–925.
41. Somani J., Bhullar V. B., Workowski K. A., Farshy C. E., Black C. M. Multiple drug-resistant *Chlamydia trachomatis* associated with clinical treatment failure // *J. Infect. Dis.* — 2000. — Vol. 181. — P. 1421–1427.
42. Tjaden J., Winkler H. H., Schwoppe C., Van der Laan M., Mohlmann T., Neuhaus H. E. Two nucleotide transport proteins in *Chlamydia trachomatis*, one for net nucleoside triphosphate uptake and the other for transport of energy // *J. Bacteriology.* — 1999. — Vol. 181. — P. 1196–1202.
43. Van der Willigen A. H., Polak-Vogelzang A. A., Habbema L., Waagenvoort J. H. T. Clinical efficacy of ciprofloxacin versus doxycycline in the treatment of nongonococcal urethritis in males // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* — 1988. — Vol. 7. — P. 658–661.
44. Van Ooij C., Homola E., Kincaid E., Engel J. Fusion of *Chlamydia trachomatis*-containing inclusions is inhibited at low temperatures and requires bacterial protein synthesis // *Infect. Immun.* — 1998. — Vol. 66. — P. 5364–5371.
45. Wang J. C. DNA topoisomerases // *Annu. Rev. Biochem.* — 1996. — Vol. 65. — P. 635–692.
46. Weisblum B. Erythromycin resistance by ribosome modification // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 1995. — Vol. 39. — P. 577–585.
47. Yoshida H., Bogaki M., Nakamura M., Nakamura S. Quinolone-resistance-determining region in the DNA gyrase *gyrA* gene of *Escherichia coli* // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 1990. — Vol. 34. — P. 1271–1272.

Ю. В. ЦВЕЛЕВ, П. В. ЛЯТОШИНСКАЯ

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

ЭВОЛЮЦИЯ АБОРТА — «ОТ МОЖЖЕВЕЛЬНИКА ДО МИФЕПРИСТОНА»

*«Мать, что в утробе зародыша жизнь погасила
Тогда же должна бы погибнуть мучительной смертью.
Только затем, чтоб избежать рубцов некрасивых
Ты ополчаешься в бой на такое ужасное дело.
Острым оружием свое же ты тело терзаешь
Яд смертоносный младенцу даешь до рождения.
Не умерщвляет и львица детенышей малых,
Жаль их тигрице свирепой арменских ущелий,
Кроткие же девушки делают то, но кара
Их постигает и часто, плод погубив свой,
Гибнут и сами, и жгут на костре их,
И говорят все: свершилось то по заслугам!»
Publius Ovidius Naso*

43 г. до н.э.—17 г. до н.э.
(lib. II — «Amores»)

Изучение преднамеренно вызванного выкидыша представляет чрезвычайный интерес с самых разнообразных точек зрения: прежде всего с культурно-исторической, затем с социально-правовой и, наконец, с медицинской.

По каким мотивам и когда женщина впервые прибегла к искусственному прерыванию беременности — точно установить не возможно.

Однако изучение плодизгнания показывает, что аборт восходит к ранней заре человеческой цивилизации. К плодизгнанию прибегали во все времена и все народы, причем размеры его колебались в зависимости от страны, эпохи, а главным образом — от социально-экономических условий того или иного народа, того или иного класса. Из древнейших литературных источников, дошедших до наших дней, известно, что аборт практиковался во всех известных нам странах древнейшей истории человечества. В известном папирусе Эберса (1760 г. до н.э.) уже

имеются указания, как прервать беременность. Из папируса видно, что египтяне употребляли как месячногонное средство чеснок и вино в равных частях. Кроме того, они применяли такие средства, которые сохранили свое значение и по настоящее время: например, шафран, ягоды можжевельника, морской лук. Плодогонные средства были хорошо известны жителям Ассирии, Вавилона, Древней Индии и Персии [12, 18].

Отношение к плодизгнанию было неоднозначным у разных народов и менялось на протяжении эпох. Так, в Древней Персии аборт был запрещен. А вот в древний период истории Греции аборт не только не преследовался законом или обычаями того времени, но и весьма энергично поощрялся. Как известно, Платон (427–347 гг. до н.э.) пропагандировал ограничение количества детей в семье, «дабы не уменьшать благосостояние общества». Страх перенаселения побудил Аристотеля (382–322 гг. до н.э.)



выдвинуть такое законоположение: «Следует ограничивать число детей: если мать забеременела сверх того числа детей, которое она себе назначила, то она должна прибегнуть к аборту до того, как плод получит чувство жизни, что стоит в полном согласии со святостью законов». Это был первый опыт легализации аборта. Плодоизгнание не только не считалось деянием преступным, но даже предосудительным. Воззрения эти поддерживались учением философов, особенно стоической школы, принимавших, что младенец до самого появления на свет остается бездушным. В виду этого искусственный выкидыш не мог быть поставлен на один уровень с убийством. [4]

С целью плодоизгнания применялись различные смеси из веществ растительного и животного происхождения, которые употреблялись внутрь или вводились непосредственно во влагалище, вызывая при этом воспалительный процесс в гениталиях, и при соответствующем предрасположении организма приводили к желанному изгнанию плода. Но были в Древней Греции и противники аборта. К числу лиц, выступивших против аборта, относят и отца древней медицины — Гиппократ (460 до н. э. — 377 до н. э.). Врачи гиппократовой школы приносили известную присягу, которая содержала следующую фразу: «я никогда не назначаю средств для производства аборта». Задачей врачебного искусства, по мнению Гипократа, является охрана созданного природой [4, 10, 12].

Из источников, дошедших до нас от древнего Рима, видно, что и здесь аборт получил весьма широкое распространение, что отчасти было связано с развитием рабовладения. Наиболее полная эксплуатация рабов была возможна только при юридической и фактической бессемейности раба, так как иначе содержание женщин и воспитание детей требовали от рабовладельца больших затрат. Однако и женщины обес-

печенных классов римского общества также широко пользовались абортom в целях сохранения красоты. Известно, что римлянки рано (в 25–30 лет) старились, и они усиленно избегали всего того, что, по их мнению, могло способствовать еще более раннему увяданию.

Пренебрежение к жизни ребенка доходило у римлян и греков до того, что за поворожденным отнюдь еще не признавалось права на дальнейшую жизнь, пока отец посредством обряда «поднимания в храм» (*sublatio*) не признавал его и не принимал в члены семьи. Еще бесцеремоннее можно было поступать с неродившимся. Из литературных источников также известно, что в Риме существовала обширная сеть женщин, связанных взаимной клятвой никогда не быть матерями и умерщвлять всякий плод до рождения [4, 15].

В период расцвета Римской Империи кроме внутренних средств растительного и животного происхождения впервые стали применяться в целях плодоизгнания некоторые оперативные вмешательства. Так, например, у Овидия встречается прямое указание на особый инструмент для производства выкидыша, носивший название *Embriosphactes*. Знаменитый Соран Эфесский в своем сочинении «О женских болезнях» впервые сформулировал медицинские показания к абортu. Для изгнания мертвого плода из матки Соран назначал сидячие ванны с корнями мальвы или алтеи, компрессы со смесью из бобовой муки с бычьей желчью, сложные пластыри и влагалищные шарики из вишневых ягод с содой. А с целью расширения цервикального канала в случае задержания в полости матки плода Соран вводил в маточный зев сначала тонкие, а затем все более толстые губки. Действие этих последовательно вводимых губок аналогично действию палочки ламинарии, которая применяется и теперь еще некоторыми врачами [14, 18].

Но не у всех народов древнего мира искусственный выкидыш принимал широкое развитие. Были среди них и такие, как, например, древние евреи, у которых он вовсе не был известен или практиковался в самой незначительной мере. Искусственный аборт допускался только в тех случаях, когда жизни матери угрожала серьезная опасность, и прерывание беременности являлось единственным средством спасения.

В средние века, когда вследствие длительных войн, походов и эпидемий резко упала рождаемость, и в Европе уменьшилось население, вытравливание плода было признано равносильным убийству. Весьма суровые кары, до смертной казни включительно, налагались за аборт в эпоху средневековья по законодательству вестготов, франков и алеманнов.

Собрание вестготских законов VII столетия содержит следующее постановление против выправления плода: «Кто даст беременной плодогонное питье, подлежит смертной казни; рабыня, которая достанет себе плодогонное средство, получает 200 ударов плетью; свободная женщина обращается в рабство». Законодательство англичан с XIII века также запрещало производство выкидыша под страхом смертной казни, а парламенты во Франции предписывали вешать «вытравителей» [10].

Такое изменение отношения к плодоизгнанию, по всей видимости, было связано с распространением христианской религии в странах Европы. Отцы церкви считают «вытравление» плода равносильным человекоубийству, и если некоторые соборы назначали за это преступление только церковное покаяние, одни — на шесть, другие — на десять лет, то уже шестой собор в Константинополе объявил «вытравление» равносильным убийству. В 866 г. папа Стефан V писал: «Si ille, qui conceptum in utero per abortum deleverit, homicida est» (Тот, кто разрушит зародыш в утробе матери,

является убийцей) [15]. Однако не только христианство побудило нравственное чувство в этом направлении, доказательством тому служит пример персов, иудеев; в древнем государстве инков искусственный выкидыш также наказывался смертью.

Тем не менее в средние века аборт становился весьма распространенным и обычным явлением. В городах практиковало много врачей, избравших аборт своей специальностью, широко торговали средствами, вызывающими выкидыш. Наряду с абортивными средствами применялись и невежественные хирургические манипуляции. Так, например, Авиценна (980–1037 гг.), кроме внутренних средств, назначал для прерывания беременности кровопускание из *V. saphenae* и вводил в цервикальный канал перо или гладкий, заостренный кусочек дерева из руты [12, 18]. С IX столетия врачебная мысль находилась под сильным влиянием арабской медицины, которая пользовалась для целей изгнания плода теми же средствами и способами, которые они унаследовали еще от врачей древней Греции. Не получили дальнейшего развития в эпоху средневековья по этой же причине и хирургические методы прерывания беременности.

С XVII века для целей криминального аборта широко стали использовать метод вскрытия плодного пузыря, который принес не мало тяжелых осложнений и смертельных исходов, главным образом на почве септического заражения больных.

В целом, говоря об эпохе средневековья, известно, что многие женщины прибегали к аборту по вторично из года в год, известно также, что именно в это время аборт унес в могилу массу жертв.

В эпоху Возрождения и новые века в связи с падением феодализма и распространением более гуманного отношения к женщине изменяется и система наказаний за аборт. Во Франции в эпоху революции с 1791 по 1810 г. жен-

щина, сделавшая себе аборт, оставалась ненаказуема, а лицо, произведшее аборт, каралось 20 годами тюрьмы. Но уже во времена Наполеона (*Code penal Napoléon*) суровому преследованию подвергалась также и женщина. [15]

Тем не менее в крупных городах Европы «вытравление плода» принимало все большие и большие размеры. По числу абортов особенно выделялась в те времена Франция, что связывают с тяжелыми последствиями войн, которые вела сначала республика, а затем Наполеон. Поскольку точный учет подпольного аборта, растущего в условиях наказуемости, является задачей невыполнимой, приходится довольствоваться материалом, который представляют судебные органы последних десятилетий XIX века, по которым можно получить хотя бы косвенное представление о росте искусственного аборта. Так, в Германии осужденных за преступный аборт в 1882 г. было 191 чел., в 1887 г. — 226 чел., в 1892 — 330 чел., а в 1897 — 457 чел. Во Франции число лиц, привлеченных к ответственности за плодизгнание, с 1851 по 1865 г. достигало 1143, из них врачей и акушеров 148. Причем, надо учесть, что не более 5% лиц, занимающихся абортом, предстало перед судом [10, 12].

Старое Российское уложение о наказаниях рассматривало уничтожение плода как убийство, и беременная каралась тюремным заключением от 4 до 5 лет с лишением прав. Более позднее Уголовное уложение 1903 г. уже понижало размеры наказания. Так, по статье 465 «мать, виновная в умерщвлении своего плода, наказывается заключением в исправительном доме на срок не свыше 3 лет» [15].

В Италии искусственный выкидыш встречался также часто. В своем учебнике судебной медицины *Ziino* сообщал, что в Неаполе существовали дома, в которых производились «вытравления пло-

да». Вывеской-рекламой для таких домов служил изящный стеклянный ящик, в котором находилась коллекция сохраняемых в спирте препаратов зародышей.

По мнению Г. Плосса (1898), причины, побуждающие женщин и девушек прибегать к насильственному изгнанию плода, весьма разнообразны. «Даже у народов, стоящих на довольно высокой ступени цивилизации, привязанность матери к неродившемуся ребенку в общем отнюдь не может считаться глубокою». Среди самых распространенных поводов к вытравливанию плода являлось желание скрыть следы супружеской неверности, далее, упоминалась «забота о пропитании» и «невозможность снискать необходимые средства для нового приращения семейства». Кроме того, традиции и обычаи некоторых народов ограничивали количество детей в семье, что, несомненно, приводило к увеличению количества плодизгнаний в данных этнографических группах. Опасения измены мужа во время беременности, желание сохранить девственные формы тела или же продлить период кормления грудью своего ребенка могли также служить поводом для аборта. Единственной допустимой с нравственной точки зрения причиной, по мнению автора, является «нежная заботливость о здоровье и жизни матери, для которой разрешение в нормальный срок может оказаться чрезвычайно опасным» [10].

Кроме новых абортивных средств, появившихся в XIX веке, наблюдается некоторая избирательная тенденция того или иного народа по отношению к тому или иному абортивному средству. Так, например, во Франции отдавали предпочтение бузины, йодистым препаратам, прикладывали пиявки к вульве, использовали ламинарию; в Германии применяли алоэ, водку, маточные рожки. В Швеции наиболее употребительным абортивным средством был фосфор. У нас же в России наиболее распространенными были

судема, хиши и можжевельник, а в Сибири принимали внутрь порох с вином, а также скипидар по 12–15 капель на прием.

Из механических манипуляций в первой четверти XIX века для прерывания беременности пользовались внутриматочными впрыскиваниями горячей водой, а позже дегтярной водой. С середины XIX века стали использовать эластический буж, который специально был создан для прерывания беременности; он вводился с этой целью в полость матки между стенками ее и плодных пузырем и оставлялся на несколько дней [12].

Развитию хирургических методов прерывания беременности способствовали и наступившая с середины XIX века эра антисептики. Выполняемые до этого времени хирургические вмешательства были связаны со смертельно опасным риском инфицирования. После внедрения в хирургическую практику методов антисептики, разработанных Йозефом Листером (1827–1912), выживаемость пациентов после хирургических вмешательств составила около 90%.

Успешные результаты применения хирургических методик, разработка нового безопасного инструментария, совершенствование техники производства аборта привели к тому, что операция выскабливания полости матки постепенно вытесняет в XX веке другие методы прерывания беременности. Данное обстоятельство, несомненно, сыграло огромную роль в формировании нового общественного мнения по отношению к легализации аборта. Новоронным пунктом в решении этого вопроса стал приход к власти партии большевиков в России. Впервые после длительного многовекового периода запрета, притимая во внимания экономическую разруху в стране и материальную необеспеченность населения, 18 ноября 1920 г. было опубликовано совместное постановление народных комиссариатов юстиции и здравоохранения

за подписями Д. И. Курского и Н. А. Семашко о разрешении по социальным условиям производства аборта.

Производство аборта разрешалось, но далеко не всеми поощрялось. Так, например, профессор Губарев А. П. предупреждал врачей об их громадной ответственности за здоровье женщин. Основываясь на клинических данных, он указывал на искусственный аборт как частый этиологический фактор женской стерильности. В статье «Права младенца и научное акушерство» (1922) А. П. Губарев высказал свое мнение, что женщина не имеет права распоряжаться по своему усмотрению судьбой находящегося в матке зародыша, будущего младенца. Этим положением он выступал против довольно распространенного среди биологов и акушеров взгляда о том, что зародыш можно рассматривать как «паразита», внедрившегося в тело женщины и что с ним следует поступать по усмотрению его носителя [2].

Известный во всем мире профессор В. В. Строганов (1928 г.) в «эпидемии» абортотворения видел угрозу для развития целых наций. Он писал об этом с тревогой: «Многое говорит в настоящее время о вырождении современного культурного человечества. Огромное количество выкидышей, как у нас, так и в Западной Европе, разве оно не ведет к вырождению?!» [13]. В дальнейшем, 27 июня 1936 года были опубликованы законодательные мероприятия Советского правительства по обеспечению матери и ребенка при одновременном запрещении абортотворения. В 1944 г. установлено почетное звание матери-героини, учрежден орден «Материнская слава» и медаль «Медаль материнства». В то же время в период Второй мировой войны искусственное прерывание беременности на оккупированных немцами территориях всячески поощрялось. Гитлер был заинтересован в сокращении численности славянских

наций. Лишь через 10 лет после окончания войны в ноябре 1955 г. в СССР был издан правительственный Указ «Об отмене запрещения абортотворения», позволяющий женщине сознательно решить вопрос о материнстве.

С момента появления Международной федерации планирования семьи во многих странах мирового сообщества начинается движение в защиту легализации аборта. Большая распространенность подпольного аборта, высокая материнская смертность, связанная с его осложнениями, проблема перенаселения послужили причиной появления все большего числа сторонников легализации аборта. После Второй мировой войны аборт был легализован в большинстве стран Восточной Европы. В 1973 г. по решению Верховного Суда в США был легализован аборт в первые два триместра беременности. Через 20 лет после принятия этого решения ни одна проблема не вызывала в США столько споров, как аборт. Политика администрации Рейгана-Буша была направлена против легализации аборта. В большинстве же стран Западной Европы (кроме Ирландской Республики, Северной Ирландии и Мальты) аборт разрешен. Япония является единственной страной в мире, где аборт считается методом планирования семьи. Предполагают, что японские врачи возражают против использования оральных контрацептивов из-за доходов, которые они получают от абортотворения [11].

В соответствии с Конституцией Российской Федерации (1993 г.) действующие в настоящее время «Основы законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан» определяют право женщины проводить искусственное прерывание беременности при сроке до 12 недель по ее желанию, до 22 недель — по социальным показаниям, а при наличии медицинских показаний — независимо от срока беременности. Искусственное

прерывание беременности должно осуществляться по программе обязательного медицинского страхования в учреждениях, получивших лицензию на указанный вид деятельности врачами, имеющими специальную подготовку. Перечень медицинских показаний для искусственного прерывания беременности определяется Министерством здравоохранения Российской Федерации, а перечень социальных показаний — положением, утверждаемым Правительством Российской Федерации. Незаконное проведение искусственного прерывания беременности влечет за собой уголовную ответственность, установленную законодательством Российской Федерации (статья 123 УК РФ) [8].

Но не взирая на то, что практически во всех развитых странах искусственный аборт на сегодняшний день легализован, вопрос этического и религиозного понимания данного явления по-прежнему остается спорным и остро дискутируется во многих странах мира.

В своей недавно вышедшей книге о международной политике в отношении аборта Жанет Хэдли попыталась проанализировать, почему в таком большом количестве стран проблема аборта стала столь противоречивой политической проблемой. Автор полагает, что аборт, безусловно, является политической проблемой также, как вопросы этики и общественного здоровья. По мнению Жанет Хэдли, аборт является существенной частью сексуальной и репродуктивной свободы женщин. Это часть достоинства женщин и их исторической борьбы за равноправие. «Тот факт, что мы живем в мире, где доминируют мужчины, делает аборт проблемой, которая должна быть разрешена политическим путем и женщинами, и мужчинами.» [16]

В настоящее время наблюдается отчетливая тенденция к снижению общего количества аборт. Например, в Российской Федерации в период с 1996 по

2000 гг. показатель аборта на 1000 женщин фертильного возраста снизилась с 64,5 до 50,5 соответственно [7]. В Англии и Уэльсе за период с 1990 года этот показатель также снизился, составив в 1995 году 12 на 1000 женщин фертильного возраста. Среди других стран с наименьшими показателями аборт по данным Международной федерации планирования семьи в 1992 году лидировали Италия (11,0), Франция (10,2) и Нидерланды (5,3) [5].

Однако несмотря на общемировые тенденции, проблема криминального аборта является до сих пор актуальной. Подсчитано, что ежегодно во всем мире производится около 30 млн легальных аборт и 20 млн аборт производятся нелегально, обычно тайно. В начале 90-х годов XX века в России наблюдался даже некоторый рост количества внебольничных выкидышей. Так, в период с 1991 по 1995 гг. внебольничный (неуточненный) аборт, в понятие которого входит и криминальный, вырос в процентном отношении к числу искусственных с 9 до 13% (на 10 тыс. аборт). Хотя уже в последующие 5 лет абсолютное число криминальных аборт в России снизилось на 46,1% (1996 г. — 4900, 2000 г. — 2639). Такое улучшение показателей во многом связано с созданием службы планирования семьи. Вместе с тем гнойно-септические осложнения, связанные с проведением аборт, лидируют среди причин материнской смертности. Летальность от гнойно-воспалительных осложнений вне-больничного аборт за 10 лет составила 0,8–1,1% на 10000 аборт [3, 7, 11, 17].

Риск возможных серьезных осложнений, связанных с хирургическим вмешательством по поводу искусственного прерывания беременности, и в то же время невозможность полностью отказаться от выполнения медицинского аборт заставляют искать новые, более безопасные альтернативные подходы к решению данной проблемы. Новой вехой конца

XX столетия явилось открытие антипрогестинов, которые способны подавлять действие гестагенов на уровне рецепторов и приводить к прерыванию беременности на различных сроках. Проведенные исследования препарата мифепристона показали высокую эффективность и безопасность применения антипрогестинов в целях прерывания беременности. Прием мифепристона в сочетании с простагландинами приводит в 81–98,6% случаев в течение 72 часов к изгнанию плода. Данная методика прерывания беременности прошла апробацию и уже успешно применяется в 22 странах мира, в том числе и в России с 2000 года, заменяя достаточно опасную хирургическую процедуру [1, 9, 19].

С каждым годом появляется все больше и больше надежных и безопасных контрацептивных средств, все шире разворачивается сеть консультативных центров планирования семьи, проводится просветительская работа не только среди населения, но и среди медицинского персонала. Однако проблема аборт как одного из самых распространенных методов регулирования рождаемости во многих странах до сих пор остается весьма актуальной. Причины этого явления скрываются, по всей видимости, в летописи веков и столетий. Итогом же современных исследований данной проблемы Национальным институтом демографических исследований Франции явилось определение «феномена аборт» как некоей социальной константы, мало чувствительной к различным законодательствам.

Литература

1. Абашин В. Г., Бондаренко А. А., Курчишвили Б. И., Кузнецова Т. В., Петросян А. С. Применение мифегина (мифепристона) в практике гинекологических отделений военных лечебных учреждений: Методические рекомендации — М.: ГВКГ им. Н. Н. Бурденко — 2000.

2. Губарев А. П. Права младенца и научное акушерство // *Гинекология и акушерство* — 1922. — № 1.
3. Кира Е. Ф., Цвелев Ю. В., Иванова Л. В. Гнойно-воспалительные осложнения аборта (клиника, диагностика, лечение) — Спб., 2000.
4. Лахтин М. *Большія операции въ исторіи хирургіи* — М., 1901. — С. 195–198.
5. Лори Лискин. Планирование семьи: международная перспектива // *Планирование семьи*. — 1996. — № 2. — С. 12–17.
6. О применении препарата мифегин в акушерско-гинекологической практике // Информационное письмо Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15.05.2002 № 2510/4854-02-32. — М., 2002.
7. О состоянии и мерах по улучшению гинекологической помощи в Российской Федерации // *Акушерство и гинекология*. — 2002. — № 5. — С. 36–39.
8. Основы законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан: Федеральный закон от 22 июля 1993 года № 5487-1 // *Российская газета* № 158, 18.08.1993 г.
9. Петросян А. С., Русакова Н. С., Макацария А. Д. Применение мифегина (мифепристонa) в акушерско-гинекологической практике // *Акушерство и гинекология*. — 2000. — № 1. — С. 20–25.
10. Плосс Г. *Женщина в естествоведении и народоведении, том II* — Сыктывкар; Киров, 1995.
11. Розенфельд А. Аборт и репродуктивное здоровье женщины // *Планирование семьи*. — 1995. — № 3. — С. 5–8.
12. Русин Я. И. *Аборт искусственный и самопроизвольный*. Воронеж, 1933.
13. Строганов В. В. *Важнейшие осложнения беременности и родов*. — М.; Л. — 1928. — С. 6.
14. Фукс. Глава из сочинения Сорана Эфесского «О женских болезнях» // *Журнал акушерства и женских болезней* — 1897, 1898.
15. Хаскин С. Г. *Аборт и его осложнения* — 1967. — С. 88–89.
16. Хэдли Ж. *Аборт: между свободой и необходимостью* — Лондон, Вираго — 1996.
17. Цвелев Ю. В. *Состояние и современные проблемы репродуктивного здоровья женщины: Актовая речь в день 199-й годовщины академии*. — Спб., 1997. — С. 31.
18. John M. Riddle *Contraception and Abortion from the Ancient World to the Renaissance* — London, England — 1992.
19. UK Multicenter Study Group. *Oral Mifepristone 600 mg and Vaginal Gemeprost for Mid trimester Induction of Abortion* // *Ibid.* — 1997. — Vol. 56. — P. 361 – 366.

СИСТЕМАТИЗИРОВАННЫЙ ПОРЯДКОВЫЙ УКАЗАТЕЛЬ СТАТЕЙ, ОПУБЛИКОВАННЫХ
В «ЖУРНАЛЕ АКУШЕРСТВА И ЖЕНСКИХ БОЛЕЗНЕЙ» (ТОМ LI, 2002 ГОД)

I. АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

1. Айламазян Э. К., Полянин А. А., Коган И. Ю. Особенности оттока венозной крови из головного мозга плода при осложненной беременности. Вып. 1. Стр. 10–14.

2. Айламазян Э. К., Цвелев Ю. В., Беженарь В. Ф. Российская гинекологическая школа в разработке проблемы эндометриоза. Вып. 3. Стр. 10–14.

3. Корсак В. С., Аржанова О. Н., Громько Ю. Л., Исакова Э. В. Невынашивание беременности после преодоления бесплодия методами вспомогательных репродуктивных технологий. Вып. 4. Стр. 13–15.

4. Радзинский В. Е., Демидова Е. М., Базовая М. Ю., Ордяниц И. М. Эффективность раннего мониторинга гестационного процесса у женщин с риском невынашивания беременности. Вып. 4. Стр. 8–12.

II. ИНФОРМАЦИОННОЕ СООБЩЕНИЕ

5. Каплун И. Б., Абрамченко В. В. О VII Европейском симпозиуме по психосоматическим исследованиям в акушерстве и гинекологии. Дебрецен, Венгрия. Вып. 2. Стр. 102–105.

III. КЛИНИЧЕСКИЕ ЛЕКЦИИ

6. Адамян Л. В., Яроцкая Е. Л. Генитальный эндометриоз: дискуссионные вопросы и альтернативные подходы к диагностике и лечению. Вып. 3. Стр. 103–112.

7. Зеленина Н. В., Долгов Г. В., Ильин А. Б. Нейроэндокринные нарушения менструального цикла. Вып. 1. Стр. 87–94.

8. Краснопольский В. И., Буянова С. П. Консервативно-хирургическое лечение наружно-внутреннего эндометриоза. Вып. 3. Стр. 113–116.

9. Савичева А. М., Башмакова М. А., Аржанова О. Н., Кошелева Н. Г. Инфекции у беременных (диагностика, лечение, профилактика). Вып. 2. Стр. 71–77.

IV. ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

10. Новикова Л. Н., Тараскина А. Е. Лабораторная диагностика урогенитальной микоплазменной колонизации и инфекции. Вып. 4. Стр. 68–72.

11. Шалено К. В., Шипицина Е. В., Савичева А. М., Домейка М. Обнаружение *Chlamydia trachomatis* в различных клинических материалах урогенитального тракта. Вып. 3. Стр. 95–100.

12. Шипицина Е. В., Савичева А. М., Башмакова М. А., Шалено К. В., Домейка М. Пулирование соскобов эпителия цервикального канала для выявления *Chlamydia trachomatis* методом ПЦР: эффективный диагностический подход к реализации скрининговых и эпидемиологических программ. Вып. 3. Стр. 101–104.

V. НАУЧНАЯ ЖИЗНЬ

13. Адамян Л. В., Гаспарян С. А., Яроцкая Е. Л., Гаврилова Т. Ю. Роль процессов ангиогенеза, протеолиза, транспорта железа и изменений морфофункционального состояния иммунокомпетентных клеток в патогенезе инфильтративных форм эндометриоза. Вып. 3. Стр. 19–24.

14. Айламазян Э. К., Савицкий Г. А., Ниаури Д. А., Горбушин С. М. Перитонеальный эндометриоз и бесплодие. Вып. 3. Стр. 70–72.

15. Аржанова О. Н., Шляхтенко Т. Н., Сельков С. А., Плужникова Т. А., Тышкевич О. В., Федоренко А. В., Шаповалова Е. А. Роль антифосфолипидных антител (АФА) в патогенезе невынашивания беременности. Вып. 2. Стр. 18–22.

16. Берлев И. В., Кира Е. Ф. Роль условно-патогенной микрофлоры в развитии невынашивания беременности у женщин с нарушением микробиоценоза влагалища. Вып. 2. Стр. 33–37.

17. Бескровный С. В., Цвелев Ю. В., Беженарь В. Ф., Карпищенко Ж. М. Фемостон в заместительной гормональной терапии ранних и поздних климактерических расстройств у больных с постовариоэктомическим синдромом, оперированных в переходном возрасте. Вып. 3. Стр. 90–93.

18. Гатаулина Р. Г., Ванько Л. В., Назаренко Т. А., Ежова Л. С., Менжинская И. В., Барабанова О. Э., Сухих Г. Т. Антифосфолипидные антитела и сочетанная патология органов малого таза у женщин с опухолями и опухолевидными образованиями яичников, страдающих бесплодием и коррекция выявленных нарушений. Вып. 3. Стр. 82–89.

19. Зубжицкая Л. Б., Кошелева Н. Г., Аржанова О. Н., Беспалова Т. П., Громько Ю. Л., Шаповалова Е. А., Тышкевич О. В. Иммуноморфологическое состояние плаценты у женщин с привычным невынашиванием беременности при действии различных антигенных субстанций. Вып. 2. Стр. 43–49.

20. Ищенко А. И., Кудрина Е. А., Озген Д., Бахвалова А. А. Хирургическое лечение распространенных форм генитального эндометриоза с поражением соседних органов. Вып. 3. Стр. 46–50.

21. Каппушева Л. М., Бреусенко В. Г. Эффективность современных методов лечения внутреннего эндометриоза (аденомиоза). Вып. 3. Стр. 73–77.

22. Кира Е. Ф., Карпищенко Ж. М., Бескровный С. В. Трансдермальная гормональнозаместительная терапия – метод выбора в лечении постхирургического дефицита эстрогенов. Вып. 3. Стр. 78–81.

23. Комличенко Э. В., Ким Л. Х., Неженцева Е. Л., Иванова Л. В., Беженарь В. Ф. Особенности прерывания беременности у больных сифилисом женщин. Вып. 2. Стр. 50–53.
24. Косов М. Н. Дыхательная недостаточность у недоношенных детей. Вып. 2. Стр. 62–66.
25. Кошелева Н. Г., Бузурукова П. С., Вошева Т. П., Кроль Т. М. Особенности центральной гемодинамики у женщин с нормальным и патологическим течением беременности. Вып. 2. Стр. 38–42.
26. Кулавский В. А., Даутова Л. А., Кулавский Е. В. Медико-социальные и демографические тенденции формирования репродуктивного здоровья. Вып. 2. Стр. 67–70.
27. Кулаков В. И., Беспалова Ж. В., Волков Н. И. Тактика ведения больных с бесплодием при подозрении на наружный генитальный эндометриоз. Вып. 3. Стр. 15–18.
28. Кулаков В. И., Гиспаров А. С., Назаренко Т. А. Сравнительная эффективность терапии эндометриоз-ассоциированного бесплодия. Вып. 3. Стр. 41–43.
29. Кулаков В. И., Серов В. Н., Сидельникова В. М. Преждевременные роды – тактика ведения с учетом сроков гестации. Вып. 2. Стр. 13–17.
30. Магзумова Н. М., Иноятова Ф. Х. Процессы глутатиновой детоксикации у женщин, страдающих бесплодием. Вып. 3. Стр. 98–100.
31. Маслянюк Н. А. Особенности течения раннего неонатального периода у детей, рожденных от многоплодной беременности после ЭКО. Вып. 2. Стр. 57–61.
32. Плужникова Т. А. Применение препарата «Дюфастон» у женщин с невынашиванием в анамнезе для подготовки к беременности и лечению угрозы прерывания беременности. Вып. 2. Стр. 54–56.
33. Полянин А. А., Коган И. Ю. Показатели кровотока в артериях маточно-плацентарной и плодово-плацентарной области при нормально развивающейся беременности. Вып. 2. Стр. 10–12.
34. Попов А. А., Мананникова Т. Н., Шагинян Г. Г., Мачанските О. В., Славутская О. С., Рамазанов М. Р., Кочет Т. Современные подходы в лечении распространенных форм генитального эндометриоза. Вып. 3. Стр. 44–45.
35. Радзинский В. Е., Иткес А. В., Ордяниц И. М., Оразмурадова Л. О., Лобанова О. Т., Григорьева Н. В. Генетические детерминанты гиперпластических заболеваний репродуктивной системы. Вып. 3. Стр. 25–27.
36. Рухляда Н. Н., Цвелев Ю. В. Влияние хирургического лечения манифестного аденомиоза на качество жизни женщин. Вып. 3. Стр. 63–69.
37. Савельева Г. М., Штыров С. В., Голова Ю. А., Каранетян Р. С., Пивоварова О. Ю. Наружный эндометриоз, эффективность лапароскопической хирургии. Вып. 3. Стр. 32–34.
38. Самородинова Л. А., Кормакова Т. Л. невынашивание беременности: иммунологические и гормональные аспекты. Вып. 2. Стр. 28–32.
39. Сидельникова В. М., Соснина В. В. Привычная потеря беременности I триместра. Тактика ведения. Вып. 2. Стр. 23–27.
40. Сельков С. А., Крамарева Н. Л., Павлов О. В., Ярмолинская М. И. Локальная продукция цитокинов у пациенток с наружным генитальным эндометриозом. Вып. 3. Стр. 57–62.
41. Старцева Н. В., Швецов М. В., Беда Ю. В. Современные аспекты болевого синдрома при эндометриозе. Вып. 3. Стр. 94–97.
42. Стрижаков А. Н., Давыдов А. И., Пашков В. М. Аденомиоз: возможности и перспективы эндохирургического лечения с учетом морфологического строения миометрия, эндометрия и яичников. Вып. 3. Стр. 28–31.
43. Цивьян Б. Л., Беженарь В. Ф. Диагностика, лечение и профилактика травмы мочевыводящих путей в лапароскопической хирургии эндометриоза. Вып. 3. Стр. 51–56.
44. Яроцкая Е. Л., Адамян Л. В. Особенности тактики ведения больных эндометриозом, страдающих таковыми болями. Вып. 3. Стр. 35–40.

VI. ОБЗОРЫ

45. Баскаков В. П., Цвелев Ю. В., Рухляда Н. Н. Проблема современной диагностики аденомиоза матки. Вып. 1. Стр. 105–111.
46. Кошелева Н. Г., Плужникова Т. А. Санкт-Петербургский центр профилактики и лечения невынашивания беременности. Итоги научной и практической деятельности. Вып. 2. Стр. 84–88.
47. Прокопенко В. М. Селеносодержащие белки и беременность. Вып. 4. Стр. 73–76.
48. Талантова О. Е. Особенности морфогенеза мозга плода человека. Вып. 2. Стр. 89–94.
49. Цвелев Ю. В., Дивин С. В. Современные взгляды на вопросы лечебно-диагностической тактики ведения беременности и родов у женщин с травмами таза и посттравматическими изменениями опорно-двигательного аппарата. Вып. 2. Стр. 78–83.
50. Цвелев Ю. В., Нейштадт Э. Л., Рухляда Н. Н., Ващетко Р. В. Совершенствование биопсийных технологий в гистологической диагностике аденомиоза матки. Вып. 3. Стр. 117–121.
51. Шипицына Е. В., Савичева А. М. Устойчивость *Chlamydia trachomatis* к антибиотикам. Вып. 4. Стр. 77–83.

VII. ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

52. Артымук Н. В., Ушакова Г. А., Зуева Г. П. Особенности пубертатного периода у девочек от матерей с гипоталамическим синдромом. Вып. 1. Стр. 56–60.
53. Бахидзе Е. В., Чепик О. Ф., Волкова А. Т., Максимов С. Я. Лечение рака эндометрия с сохранением фертильности: анализ данных литературы и собственных исследований. Вып. 4. Стр. 32–37.
54. Бутова Е. А., Кадцына Т. В. Особенности течения гестационного периода и родов у женщин с хронической плацентарной недостаточностью и инфекцией. Вып. 1. Стр. 19–24.
55. Вишневский А. С., Сафронникова Н. Р., Нурмухамедов А. И., Юсупова И. Ш., Игамбердиева Н. Б., Кандилету А. Ю. Сравнительная оценка эффективности

фитоэстрогенов и натуральных эстрогенов, применяемых в качестве заместительной гормонотерапии у больных климактерическим синдромом. Вып. 1. Стр. 68–73.

56. Гагарина А. В., Кузнецова Т. В., Ожиганова И. Н., Павлова Н. Г., Баранов В. С. Особенности течения и исхода беременности при хромосомном мозаицизме, ограниченном плацентой. Вып. 1. Стр. 40–45.

57. Гагарина А. В., Павлова Н. Г., Кашеева Т. К. Гемодинамические параметры в функциональной системе «мать–плацента–плод» у женщин, имевших повышенные уровни альфа-фетопротеина (АФП) и хориогонического гонадотропина (ХГ) во втором триместре беременности. Вып. 4. Стр. 22–26.

58. Газазян М. Г., Хуцишвили О. С., Иванова Т. С., Лунова И. С. Возможности улучшения диагностики хронического эндометрита. Вып. 4. Стр. 38–42.

59. Гордон К. В., Куртаев О. Ш., Мельникова Т. В. Значение хронобиологических факторов при санаторно-курортном лечении гинекологических больных. Вып. 4. Стр. 43–47.

60. Данилова Л. А., Ярославский В. К., Башарина О. Б., Чайка Н. А. Особенности биохимических показателей крови у женщин с беременностью, осложненной гестозом. Вып. 1. Стр. 15–18.

61. Ильин А. Б., Малахова Е. В. Лечение доброкачественных гиперпластических процессов молочных желез у больных с генитальным эндометриозом. Вып. 4. Стр. 52–54.

62. Каптушева Л. М., Баисова Б. И., Анисимова С. А., Голова Ю. А. Значимость трансцервикальной мномектомии в периоде пре- и постменопаузы. Вып. 1. Стр. 74–77.

63. Кира Е. Ф., Симчера И. А., Тихонов Т. К. Применение бетадина для лечения дисбиотических и грибковых заболеваний влагалища у беременных. Вып. 3. Стр. 101–102.

64. Коврижина Л. П., Тумилович Л. Г., Нерсисян Р. А. Дюфастон в коррекции предменструального синдрома. Вып. 4. Стр. 64–67.

65. Коломиец Л. А., Чуруксаева О. П., Уразова Л. Н., Севостьянова Н. В. Кольпоскопические особенности цервикальной онкотропной папилломавирусной (HPV) инфекции у больных с различной патологией шейки матки. Вып. 4. Стр. 48–51.

66. Кустаров В. Н., Лебедев В. П., Седнева С. А. Опыт применения транскраниальной электростимуляции при лечении предменструального синдрома. Вып. 1. Стр. 61–63.

67. Мальгина Г. Б. Роль психоэмоционального стресса в период гестации в формировании акушерской и перинатальной патологии. Вып. 4. Стр. 16–21.

68. Медвинский И. Д., Серов В. Н., Ткаченко С. Б., Юрченко Л. П., Шабунина-Басок Н. Р., Мазуров А. Д. Концепция развития синдрома системного воспалительного ответа на модели гестоза. Вып. 1. Стр. 33–39.

69. Навлов Р. В., Аксененко В. А., Сельков С. А. Продукция цитокинов мононуклеарными клетками, инфильтрирующими эпителиальные опухоли яичников. Вып. 1. Стр. 78–83.

70. Полянин А. А., Коган И. Ю. Роль предсердного натрийуретического пептида в гемодинамической системе мать–плацента–плод. Вып. 1. Стр. 25–32.

71. Репина М. А., Крылова Н. Ю., Митченко Г. В., Корнилова Я. А. Значение системной энзимотерапии в комплексном лечении гнойно-воспалительных образований придатков матки. Вып. 1. Стр. 46–52.

72. Рябцева И. Т., Шаповалова К. А. Заместительная эстрогенная терапия при синдроме постовариоэктомии. Вып. 1. Стр. 64–67.

73. Сельков С. А., Веденеева Г. П., Баскакова И. А., Ваур С.-Р. Определение репродуктивной фазы папилломавирусной инфекции в алгоритме наблюдения пациентов с цервикальной дисплазией. Вып. 4. Стр. 61–63.

74. Уткин Е. В. Анагическое обоснование внутрикостного метода введения лекарственных препаратов при акушерско-гинекологической патологии. Вып. 4. Стр. 27–31.

75. Циркин В. И., Сазанова М. Л., Дворянский С. А., Хлыбова С. В. Выявление гистаминосенсибилизирующей активности сыворотки пуповинной крови в экспериментах с кольцевыми сегментами артерий и вены пуповины и полосками миометрия беременных женщин. Вып. 4. Стр. 55–60.

76. Шатунова Е. П. Диагностический скрининг характера воспалительных образований придатков матки. Вып. 1. Стр. 84–87.

77. Шатунова Е. П. Сравнительные микробиологические исследования у больных с сальпингофоритами. Вып. 1. Стр. 53–55.

VIII. РЕЦЕНЗИИ

78. Радзинский В. Е., Смазько П. Я. «Биохимия плацентарной недостаточности». М.: Изд-во Российского университета дружбы народов. Вып. 2. Стр. 106–108.

IX. СТРАНИЧКА ИСТОРИИ

79. Абашии В. Г., Цвелев Ю. В. Кто был в России первым ученым акушером? Вып. 2. Стр. 98–101.

80. Цвелев Ю. В., Абашии В. Г. Что нам известно о первых акушерах России? Вып. 1. Стр. 112–116.

81. Цвелев Ю. В., Лятошинская П. В. Эволюция аборта — «от можжевельника до мифепристона». Вып. 4. Стр. 84–89.

82. Цвелев Ю. В., Тихонова Т. К. Заслуженный профессор Иван Павлович Лазаревич (К 100-летию со дня смерти). Вып. 3. Стр. 130–134.

X. ТОЧКА ЗРЕНИЯ

83. Абрамченко В. В. Шкала балльной оценки степени тяжести гестоза. Вып. 2. Стр. 95–97.

84. Кира Е. Ф., Безменко А. А. Модификация sling-операции при недержании мочи у женщин с использованием трубчатого влагалищного лоскута. Вып. 3. Стр. 126–129.

85. Семендяев А. А., Коган А. С. Новые технологии миниинвазивного лечения абсцессов малого таза у женщин. Вып. 3. Стр. 122–125.

АЛФАВИТНЫЙ ИМЕННОЙ УКАЗАТЕЛЬ (том II, 2002 год)

(ссылки даны на систематизированный порядковый указатель)

- Абашин В. Г. 79, 80
Абрамченко В. В. 5, 83
Адамян Л. В. 6, 13, 44
Айламазян Э. К. 1, 2, 14
Аксененко В. А. 69
Ансимова С. А. 62
Аржанова О. Н. 3, 9, 15, 19
Аргымук Н. В. 52
- Базовая М. Ю. 4
Баисова Б. И. 62
Барабанова О. Э. 18
Баранов В. С. 56
Баскаков В. П. 45
Баскакова И. А. 73
Бахвалова А. А. 20
Бахидзе Е. В. 53
Башарина О. Б. 60
Башмакова М. А. 9, 12
Беда Ю. В. 41
Бежснаръ В. Ф. 2, 17, 23, 43
Безменко А. А. 84
Берлев И. В. 16
Бескровный С. В. 17, 22
Беспалова Ж. В. 27
Беспалова Т. П. 19
Бреусенко В. Г. 21
Бузурукова И. С. 25
Бутова Е. А. 54
Буянова С. Н. 8
- Ванько Л. В. 18
Вашетко Р. В. 50
Веденева Г. Н. 73
Вишневский А. С. 55
Волков Н. И. 27
Волкова А. Т. 53
Вошева Т. П. 25
- Гаврилова Т. Ю. 13
Гагарина А. В. 56, 57
Газазян М. Г. 58
Гаспаров А. С. 28
Гаспарян С. А. 13
Гатаулина Р. Г. 18
Голова Ю. А. 37, 62
Горбушин С. М. 14
Гордон К. В. 59
Григорьева Н. В. 35
Громыко Ю. Л. 3, 19
- Давыдов А. И. 42
Данилова Л. А. 60
Даутова Л. А. 26
- Дворянский С. А. 75
Демидова Е. М. 4
Дивин С. В. 49
Долгов Г. В. 7
Домейка М. 11, 12
- Ежова Л. С. 18
- Зеленина Н. В. 7
Зубжицкая Л. Б. 19
Зуева Г. П. 52
- Иванова Л. В. 23
Иванова Т. С. 58
Игамбердиева Н. Б. 55
Ильин А. Б. 7, 61
Иноятова Ф. Х. 30
Исакова Э. В. 3
Иткес А. В. 35
Ищенко А. И. 20
- Кадцына Т. В. 54
Кандилету А. Ю. 55
Каплун И. Б. 5
Каплушева Л. М. 21, 62
Карапетян Р. С. 37
Карпищенко Ж. М. 17, 22
Кашеева Т. К. 57
Ким Л. Х. 23
Кира Е. Ф. 16, 22, 63, 84
Коврижина Л. П. 64
Коган И. Ю. 1, 33, 70, 85
Коломиел Л. А. 65
Комличенко Э. В. 23
Кормакова Т. Л. 38
Корнилова Я. А. 71
Корсак В. С. 3
Косов М. Н. 24
Кочет Т. 34
Кошелева Н. Г. 9, 19, 25, 46
Крамарева Н. Л. 40
Краснопольский В. И. 8
Кроль Т. М. 25
Крылова Н. Ю. 71
Кудрина Е. А. 20
Кузнецова Т. В. 56
Кулавский В. А. 26
Кулавский Е. В. 26
Кулаков В. И. 27, 28, 29
Куртаев О. Ш. 59
Кустаров В. Н. 66
- Лебедев В. П. 66
Лобанова О. Т. 35
- Лунева И. С. 58
Лятошинская П. В. 81
- Магзумова Н. М. 30
Мазуров А. Д. 68
Максимов С. Я. 53
Малахова Е. В. 61
Мальгина Г. Б. 67
Мананникова Т. Н. 34
Маслянюк И. А. 31
Мачанските О. В. 34
Медвинский И. Д. 68
Мельникова Т. В. 59
Менжинская И. В. 18
Митченко Г. В. 71
- Назаренко Т. А. 18, 28
Нежепшева Е. Л. 23
Нейштадт Э. Л. 50
Персесян Р. А. 64
Ниаури Д. А. 14
Новикова Л. Н. 10
Нурмухамедов А. И. 55
- Ожиганова И. Н. 56
Озген Д. 20
Оразмурадова Л. О. 35
Ордянец И. М. 4, 35
- Павлов О. В. 40
Павлов Р. В. 69
Павлова И. Г. 56, 57
Пашков В. М. 42
Пивоварова О. Ю. 37
Плужникова Т. А. 15, 32, 46
Полянин А. А. 1, 33, 70
Попов А. А. 34
Прокопенко В. М. 47
- Радзинский В. Е. 4, 35, 78
Рамазанов М. Р. 34
Репина М. А. 71
Рухляда Н. Н. 36, 45, 50
Рябцева И. Т. 72
- Савельева Г. М. 37
Савицкий Г. А. 14
Савичева А. М. 9, 11, 12, 51
Сазанова М. Л. 75
Самородинова Л. А. 38
Сафронникова И. Р. 55
Севостьянова И. В. 65
Седнева С. А. 66
Сельков С. А. 15, 40, 69, 73

Семендяев А. А. 85
Серов В. Н. 29, 68
Сидельникова В. М. 29, 39
Симчера И. А. 63
Слаутская О. С. 34
Смалько П. Я. 78
Соснина В. В. 39
Старцева Н. В. 41
Стрижаков А. Н. 42
Сухих Г. Т. 18

Талантова О. Е. 48
Тараскина А. Е. 10
Тихонов Т. К. 63
Тихонова Т. К. 82
Ткаченко С. Б. 68
Тумилович Л. Г. 64
Тышкевич О. В. 15, 19

Уразова Л. Н. 65
Уткин Е. В. 74
Ушакова Г. А. 52

Федоренко А. В. 15

Хлыбова С. В. 75
Хуцишвили О. С. 58

Цвелев Ю. В. 2, 17, 36, 45, 49, 50,
79, 80, 81, 82

Цивьян Б. Л. 43
Циркин В. И. 75

Чайка Н. А. 60
Чепик О. Ф. 53
Чуруксаева О. Н. 65

Шабунина-Басок Н. Р. 68
Шагинян Г. Г. 34
Шалепо К. В. 11, 12
Шаповалова Е. А. 15, 19
Шаповалова К. А. 72
Шатунова Е. П. 76, 77
Швецов М. В. 41
Шипицина Е. В. 11, 12, 51
Шляхтенко Т. Н. 15
Штыров С. В. 37

Юрченко Л. Н. 68
Юсупова И. Ш. 55

Ярмолинская М. И. 40
Ярославский В. К. 60
Яроцкая Е. Л. 6, 13, 44

Ванг С.-Р. 73

К АВТОРАМ ЖУРНАЛЬНЫХ ПУБЛИКАЦИЙ

При рассмотрении полученных авторских материалов Журнал руководствуется «Едиными требованиями к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» (International committee of medical journal editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. *Ann Intern Med* 1997;126:36–47.

При представлении рукописи (будь то статья или письмо) авторы несут ответственность за раскрытие своих финансовых и других конфликтных интересов, способных оказать влияние на их работу. В рукописи должны быть упомянуты все лица и организации, оказавшие финансовую поддержку (в виде грантов, оборудования, лекарств или всего этого вместе), а также другое финансовое или личное участие.

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

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

Представление рукописи в журнал

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

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

К статье приложите сопроводительное письмо, подписанное всеми авторами. Оно должно содержать:

1) информацию о предшествовавших или повторных публикациях или о предоставлении в другой журнал любой части этой работы (см. выше);

2) заявление о финансовых или других взаимоотношениях, которые могут привести к «конфликту интересов» (см. ниже);

3) заявление о том, что статья прочитана и одобрена всеми авторами, что все требования к авторству соблюдены (см. «Единые требования...») и что все авторы уверены, что рукопись отражает действительно проделанную работу;

4) имя, адрес и телефонный номер автора, ответственного за корреспонденцию и за связь с другими авторами по вопросам, касающимся переработки, исправления и окончательного одобрения пробного оттиска. В письме должна быть предоставлена любая другая информация, которая может быть полезна редакции. Например, к какому типу публикуемых в данном журнале статей относится предоставляемая рукопись (см. рубрикатор Журнала), согласен ли автор(ы) оплатить стоимость воспроизведения цветных иллюстраций.

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

Рукопись должна иметь направление от учреждения, где выполнялась работа.

СТРУКТУРА СТАТЕЙ. Заголовок должен быть кратким (не более 120 знаков), точно отражающим содержание статьи. Под заголовком помещаются инициалы и фамилии авторов, затем указываются полное название учреждения, город и почтовый индекс. Перед текстом статьи помещается резюме (до 400 знаков). Резюме не требуется при публикации рецензий, отчетов о конференциях, информации фармацевтических фирм. В статье целесообразно соблюдать следующий порядок



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

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ. Титульный лист должен содержать:

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

ОБЪЕМ РУКОПИСЕЙ. Объем рукописи обзора не должен превышать 25 страниц машинописного текста через 2 интервала, 12 кеглем (включая таблицы, список литературы, подписи к рисункам и резюме на английском языке), поля не менее 25 мм. Нумеруйте страницы последовательно, начиная с титульной. Объем рукописи статьи экспериментального характера не должен превышать 15 страниц машинописного текста; кратких сообщений (писем в редакцию) — 7 страниц; отчетов о конференциях — 3 страницы; рецензий на книги — 3 страницы; лекций для врачей — 15 страниц.

Используйте колонититул — сокращенный заголовок и нумерацию страниц, содержащий не более 40 знаков (считая буквы и промежутки), для помещения сверху или внизу всех страниц статьи в журнале.

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

ЛИТЕРАТУРА. Список литературы должен представлять полное библиографическое описание цитируемых работ в соответствии с ГОСТом 7.1–84. Если число авторов превышает четыре, приводятся первые три, затем пишется и др. Фамилии и инициалы авторов в алфавитном порядке, сначала русского, затем латинского алфавита, полное название статьи, знак //, стандартное сокращенное название журнала, год, том, номер, первая и последняя страницы. Вся информация о выходных данных издания отделяется точками. Сокращения для обозначения тома — Т., для номера — №, для страниц — С. В англоязычном варианте: том — Vol., номер — N, страницы — P.

Например:

1. Шабанов П. Д. Дофаминергическая система мозга и эффекты психостимуляторов // *Обзоры по клин. фармакол. и лек. тер.* — 2001. — Т. 1. — № 1. — С. 12–20.

Монография, руководство: авторы, название книги, место издания, издательство, год.

Например:

1. Шабанов П. Д. *Руководство по наркологии.* СПб.: Лань, 1999.

Глава в книге: авторы, полное название, знак // название главы, знак /, фамилии редакторов, место издания, издательство, год, первая и последняя страницы.

Например:

1. Лебедев А. А. *Поведенческие эффекты алаптида // Эмоциональное поведение / Под ред. Е. С. Петрова.* СПб.: Питер, 2000. — С. 56–78.

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

ОФОРМЛЕНИЕ. Рукописи предоставляются в редакцию в двух экземплярах с электронной копией на диске 3,5" в редакторах, совместимых с Word for Windows версии 6.0 или 7.0 При наборе используйте шрифт Times New Roman стандартный 12 кегль, для таблиц 8 кегль, для подписей к рисункам 10 кегль. Рисунки, схемы, фотографии должны быть предоставлены в расчете на печать в черно-белом виде или уровнями серого в точечных форматах ttf (300–600 dpi), bmp, или в векторных форматах Word for Windows (wmf), Corel Draw (cdr). При оформлении графических материалов учитывайте размеры печатного поля Журнала. Масштаб 1:1.

Статья должна быть подписана всеми авторами. В конце статьи следует указать полностью имя, отчество, фамилию авторов, служебный и домашний адрес, телефон, факс, E-mail.

РЕЦЕНЗИРОВАНИЕ. Статьи, поступившие в редакцию, обязательно рецензируются. Если у рецензента возникают вопросы, статья возвращается на доработку. Датой поступления статьи считается дата получения редакцией окончательного варианта статьи. Редакция оставляет за собой право внесения редакторских изменений в текст, не искажающих смысла статьи.

АВТОРСКОЕ ПРАВО. Авторское право на конкретную статью принадлежит авторам статьи, что отмечается знаком ©. За издательством остается право на оформление и издание Журнала. При перепечатке статьи или ее части ссылая на Журнал обязательно.

АННОТИРОВАННЫЙ ТЕМАТИЧЕСКИЙ ПЛАН ИЗДАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ (СЕРИЯ «EX LIBRIS «ЖУРНАЛЬ АКУШЕРСТВА И ЖЕНСКИХ БОЛЕЗНЕЙ»®)

Е. Ф. Кира.

Бактериальный вагиноз. 2001 г. — 364 с.: ил. — 32, табл. — 68. ISBN 5-93602-002-9. (Обл.). Тираж 5000 экз.

В книге подробно рассмотрены эпидемиология, вопросы микробиологии 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, перинатологов, урологов, клинических микробиологов, иммунологов и инфекционистов.

И. Е. Зазерская, О. И. Карпов, А. И. Танаков и др.
Справочник акушера-гинеколога — 3-е изд., доп. и испр. 2002 г. — 240 с. (Пер.). Тираж 3000 экз.

3-е издание популярного справочника составлено по нозологическому принципу и содержит информацию о программе необходимых диагностических мероприятий и фармакологической коррекции состояний и заболеваний, встречающихся в практике акушера-гинеколога. Классификация лекарств приведена на основе международной номенклатуры с указанием назначения препарата на русском и латинском языках, формы выпуска, синонимов.

Справочник предназначен для акушеров-гинекологов, студентов медицинских и фармацевтических вузов, работников аптечной сети.

В. П. Баскаков, Ю. В. Цвелев, Е. Ф. Кира.
Эндометриозная болезнь. 2002 г. — 440 с. (Пер.). Тираж 1000 экз.

Основное внимание в монографии уделено современным возможностям диагностики с учетом семиотики и синдромного проявления заболевания, особенностям хирургического, консервативного и комбинированного лечения эндометриозной болезни в зависимости от возраста больных, распространения процесса, онкологических аспектов заболевания. Приведены алгоритмы и стандарты обследования и терапии больных с различной локализацией эндометриоза. Отдельная глава посвящена послеоперационному восстановительному лечению и реабилитации.

Книга предназначена для акушеров-гинекологов, хирургов, онкологов, семейных врачей.

Э. К. Айламазян.

Неотложная помощь при экстремальных состояниях в акушерской практике. 3-е издание, доп. и испр., 2002 г. — 440 с. (Пер.). Тираж 1000 экз.

В руководстве рассмотрены вопросы современной диагностики и неотложной терапии при угрожающих состояниях в акушерстве. Представлены современные сведения об этиологии, патогенезе и основных клинических проявлениях рассматриваемых заболеваний и осложнений беременности и

родов, которые необходимы для адекватного восприятия и понимания принципов дифференцированной экстренной терапии при ургентной патологии беременных, рожениц и родильниц.

Книга предназначена для акушеров-гинекологов, перинатологов.

А. М. Савичева, Е. В. Соколовский, Е. Р. Аравийская, Т. В. Беляева, М. М. Антонов, Н. Г. Павлова, Т. С. Смирнов, М. Домейка.

Методические материалы по диагностике, лечению и профилактике наиболее распространенных инфекций, передаваемых половым путем: Науч.-практ. пособие. 1-е изд. — 2002 г. — 24 с.: — Под редакцией академика РАМН, проф. Э. К. Айламазяна. — ISBN 5-94869-012-1. (Обл.). Тираж 3000 экз.

Настоящие стандарты ведения пациентов с инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП) подготовлены специалистами Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И. П. Павлова, научно-исследовательского института акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта, Городского кожно-венерологического диспансера Санкт-Петербурга, Университета г. Уппсала, Швеция на основе эталонных рекомендаций по диагностике и лечению ИППП России и Швеции, руководства CDC (США) и национальных рекомендаций Соединенного Королевства (Великобритания).

Стандарты ведения пациентов с ИППП являются основой для проведения диагностических, лечебных и противоэпидемических мероприятий врачами всех специальностей при работе с этой группой больных.

В. С. Баранов, Т. В. Кузнецова, В. Г. Вахарловский.

Пренатальная диагностика в акушерстве: современное состояние, методы, перспективы: Метод. пособие. 2003. — 64 с., ил.: — Под редакцией академика РАМН, проф. Э. К. Айламазяна. — ISBN 5-94869-014-8. (Обл.). Тираж 3000 экз.

Предназначено для врачей акушеров-гинекологов родовспомогательных учреждений, сотрудников медико-генетических центров, преподавателей медицинской генетики, студентов медицинских вузов, врачей курсов повышения квалификации по медицинской генетике, организаторов здравоохранения.

А. Ф. Урманчева, Г. Ф. Кутушева.

Диагностика и лечение опухолей яичника: Пособие для врачей. 2001 г. — 48 с. (Обл.). Тираж 3000 экз.

Проблема диагностики и лечения доброкачественных и злокачественных опухолей яичника остается одной из наиболее сложных разделов гинекологии и онкологии. В работе освещены вопросы этиологии, патогенеза, клиники различных новообразований яичника, современные методы диагностики и лечения этой патологии. Представленные материалы могут служить учебным пособием для акушеров-гинекологов, онкологов, хирургов, студентов медицинских вузов.

В. С. Корсак, В. Г. Вахарловский, Э. В. Исакова и др.
Внутриматочная искусственная инсеминация. Донорство спермы: Метод. пособие. 1-е изд. — 2002 г. — 24 с. — ISBN 5-94869-002-4 (обл.). Тираж 3000 экз.

Методические рекомендации подготовлены сотрудниками Международного центра Репродуктивной медицины и лаборатории пренатальной диагностики наследственных и врожденных болезней НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН.

Для акушеров-гинекологов, клинических ординаторов, аспирантов и студентов медицинских вузов.

А. М. Савичева, М. А. Башмакова, Н. Г. Кошелева, О. Н. Аржанова, Е. В. Омелянюк, К. В. Шалено, Е. В. Шипицина, М. Г. Чхартишвили.

Хламидийная инфекция в акушерстве и гинекологии (диагностика, клиника, лечение): Методическое пособие. 2002 г. — 48 с. (Обл.). Тираж 3000 экз.

Методические рекомендации подготовлены под редакцией академика РАМН, заслуженного деятеля науки, д. м. н., профессора Э. К. Айламазяна.

Предназначено для врачей акушеров-гинекологов, дерматовенерологов, сотрудников микробиологических лабораторий, студентов медицинских вузов.

В. С. Корсак, С. А. Сельков, М. А. Тарасова.

Гормональная и иммуноориентированная терапия генитального эндометриоза: Метод. пособие. 1-е изд. — 2002 г. — 24 с. — ISBN 5-94869-002-4 (обл.). Тираж 3000 экз.

Методическое пособие подготовлено для специалистов акушеров-гинекологов, клинических ординаторов, аспирантов и студентов медицинских вузов.

Э. К. Айламазян, О. О. Орлова, Е. А. Михнина.

Кольпоскопия: Учеб. пособие. 1-е изд. — 2002 г. — 24 с. — ISBN 5-94869-008-3 (обл.). Тираж 3000 экз.

Учебное пособие составлено по результатам работы поликлинического отдела НИИ АГ им. Д. О. Отта РАМН.

Предназначено для акушеров-гинекологов, клинических ординаторов, врачей-интернов.

А. А. Полянин, М. А. Тарасова, О. Н. Аржанова, И. Ю. Коган, А. В. Самарина, Р. А. Морозов.

Железодефицитная анемия беременных. Пособие для врачей. 1-е изд. 2002 г. — 24 с. — ISBN 5-94869-0011-3 (обл.). Тираж 3000 экз.

Учебное пособие составлено по результатам работы отделения патологии беременности НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН.

О. Н. Аржанова, Н. Г. Кошелева, Г. Л. Громыко, Т. Г. Ковалева, О. В. Тышкевич.

Плацентарная недостаточность: диагностика и лечение. Учебное пособие, 2001 г. — 32 с. (Обл.). Тираж 3000 экз.

Учебное пособие составлено по результатам работы отделения патологии беременности НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН.

Н. Г. Кошелева, О. Н. Аржанова, Т. А. Плужникова и др.

Невынашивание беременности. Этиопатогенез, диагностика, клиника и лечение: Учеб. пособие. 1-е изд. — 2002 г. — 64 с.: — Под редакцией академика РАМН, проф. Э. К. Айламазяна. Анонсируется впервые. — ISBN 5-94869-006-7 (обл.). Тираж 3000 экз.

Учебное пособие составлено по результатам работы отделения патологии беременности НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН и по результатам Санкт-Петербургского центра профилактики и лечения невынашивания беременности.

Э. К. Айламазян, Д. А. Ниаури, Т. А. Евдокимова, Е. И. Сазыкина, М. Ю. Курганова.

Репродуктивное здоровье женщины в спорте. Пособие для врачей. 1-е изд. — 2002 г. — 24 с. — ISBN 5-94869-009-1 (обл.). Тираж 3000 экз.

Учебное пособие предназначено для студентов медицинских вузов, интернов и клинических ординаторов, а также врачей акушеров-гинекологов, специалистов ЛФК, работающих в области спортивной медицины и реабилитации. В пособии представлены варианты классификации и современные представления о патогенезе нарушений репродуктивной функции у женщин в связи с нерациональным применением физических нагрузок, и принципы их коррекции.

В. С. Корсак, Э. В. Исакова, Б. А. Каменецкий, А. А. Курсанов.

Подготовка пациентов и порядок проведения экстракорпорального оплодотворения. Ведение ранних сроков беременности после ЭКО: Методические рекомендации. 2001. — 23 с. (Обл.). Тираж 3000 экз.

Методические рекомендации подготовлены для специалистов акушеров-гинекологов, клинических ординаторов, аспирантов и студентов медицинских вузов профессором кафедры акушерства и гинекологии СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова В. С. Корсаком, ассистентом кафедры акушерства и гинекологии СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова кандидатом медицинских наук Э. В. Исаковой, сотрудниками Международного центра репродуктивной медицины НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН кандидатами медицинских наук Б. А. Каменецким и А. А. Курсановым.

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

Оценка кардиотокограммы при беременности и в родах. Пособие для врачей. 1-е изд. — 2002 г. — 24 с.: — Под редакцией академика РАМН, проф. Э. К. Айламазяна. — ISBN 5-94869-010-5. (Обл.). Тираж 3000 экз.

В пособии затрагиваются основные вопросы кардиотокографического исследования: показания, параметры кардиотокограммы в ante- и интранатальном периоде, патофизиологические аспекты некоторых феноменов КТГ. Содержание пособия отражает результаты многолетних исследований, проводимых в лаборатории физиологии и патофизиологии плода НИИ АГ им. Д. О. Отта РАМН и посвященных функциональной диагностике нарушений развития плода.

Изложенный в пособии материал будет полезен студентам 4–6-х курсов медицинских вузов, а также врачам-интернам и клиническим ординаторам.

ПОДПИСНОЙ КУПОН

серия «Ex libris» «Журнал акушерства и женских болезней»

Ф.И.О. _____

Место работы _____

Адрес работы (почтовый индекс, адрес) _____

Рабочий телефон (код города, номер) _____

Прошу оформить подписку на следующие издания:

Название	Цена руб.	Кол-во экз.
Бактериальный вагиноз. <i>Е. Ф. Кира</i>	150,0	
Методические материалы по диагностике, лечению и профилактике наиболее распространенных инфекций, передаваемых половым путем: Науч.-практ. пособие. <i>А. М. Савичева, Е. В. Соколовский, М. Домейка и др.</i>	132,0	
Неотложная помощь при экстремальных состояниях в акушерской практике. 3-е издание, исправл. и доп. <i>Э. К. Айламазян</i>	220,0	
Полинеоплазии органов репродуктивной системы. <i>Я. В. Бохман, Е. П. Рыбин</i>	140,0	
Пренатальная диагностика в акушерстве: современное состояние, методы, перспективы: Метод. пособие. <i>В. С. Баранов, Т. В. Кузнецова, В. Г. Вахарловский</i>	99,0	
Справочник акушера-гинеколога. <i>И. Е. Зазерская, О. И. Карпов, А. И. Танаков и др.</i>	220,0	
Эндометриозная болезнь. <i>В. П. Баскаков, Ю. В. Цвелев, Е. Ф. Кира</i>	220,0	
Внутриматочная искусственная инсеминация. Донорство спермы: Метод. пособие. <i>В. С. Корсак, В. Г. Вахарловский, Э. В. Исакова и др.</i>	48,0	
Гормональная и иммуноориентированная терапия генитального эндометриоза: Метод. пособие. <i>В. С. Корсак, С. А. Сельков, М. А. Тарасова</i>	48,0	
Диагностика и лечение опухолей яичника: Пособие для врачей. <i>А. Ф. Урманчиева, Г. Ф. Кутушева</i>	48,0	
Железodefицитная анемия беременных: Пособие для врачей. <i>А. А. Полянин, М. А. Тарасова, О. Н. Аржанова, и др.</i>	48,0	
Кольпоскопия: Учеб. пособие. <i>Э. К. Айламазян, О. О. Орлова, Е. А. Михнина</i>	36,9	
Невынашивание беременности. Этиопатогенез, диагностика, клиника и лечение: Учеб. пособие. <i>Н. Г. Кошелева, О. Н. Аржанова, Т. А. Плужникова и др.</i>	66,0	
Оценка кардиотокограммы при беременности и в родах: Пособие для врачей. <i>А. А. Полянин, И. Ю. Коган, Н. Г. Павлова</i>	48,0	
Плацентарная недостаточность: диагностика и лечение: Учеб. пособие. <i>О. Н. Аржанова, Н. Г. Кошелева, Г. Л. Громыко и др.</i>	48,0	
Подготовка пациентов и порядок проведения экстракорпорального оплодотворения. Ведение ранних сроков беременности после ЭКО: Метод. рекомендации. <i>В. С. Корсак, Э. В. Исакова, Б. А. Каменецкий, А. А. Кирсанов</i>	48,0	
Репродуктивное здоровье женщины в спорте: Пособие для врачей. <i>Э. К. Айламазян, Д. А. Ниаури, Т. А. Евдокимова и др.</i>	48,0	
Хламидийная инфекция в акушерстве и гинекологии (диагностика, клиника, лечение): Метод. пособие. <i>А. М. Савичева, М. А. Башмакова, Н. Г. Кошелева и др.</i>	48,0	

Оплата заказа произведена почтовым переводом № _____ от _____
на сумму (прописью) _____
Копию документа об оплате прилагаю.

Порядок подписки на книги

серии «Ex libris» «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»

Почтовый адрес:

198152, Санкт-Петербург, Автовская ул., 17, (офис 5А)

Телефон/факс: (812) 184-97-51 (50)

e-mail: nl@n-l.ru

Юридический адрес:

198152, Санкт-Петербург, пр. Косыгина, 27, корп. 1

ПОДПИСНОЙ КУПОН

Прошу оформить подписку
на «Журнал акушерства и женских болезней»

2003 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 2003 год через редакцию (4 номера)

1. Переведите в адрес редакции «Журнала акушерства и женских болезней» соответствующую сумму почтовым переводом:

198152, Санкт-Петербург, Автовская ул., 17 (офис 5А)

ООО «Издательство Н-Л»

Назначение перевода: Подписка на Журнал акушерства и женских болезней» на 2003 год
(Буровой М. В.)

2. Заполните купон и вместе с квитанцией почтового перевода перешлите в адрес редакции.

СТОИМОСТЬ ПОДПИСКИ ЧЕРЕЗ РЕДАКЦИЮ

- 40 \$ США для иностранных подписчиков (дальнее зарубежье)
- 473 рублей для индивидуальных подписчиков РФ
- 550 рублей для организаций РФ

Для подписчиков в странах СНГ только по системе наложенного платежа

Подписка через агентство «Роспечать» (Объединенный каталог):

индекс издания 38 497.

Отдел распространения:

(812) 184-97-51(50)

e-mail: nl@n-l.ru

ЖУРНАЛЪ
АКУШЕРСТВА И ЖЕНСКИХ БОЛЕЗНЕЙ