

СОДЕРЖАНИЕ

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

<i>Судаков Д.С., Зазаерская И.Е.</i> Диагностика и профилактика снижения минеральной плотности костной ткани при беременности	5
<i>Марченко К.А., Ветров В.В.</i> Влияние внутриматочной фототерапии на показатели гемостаза у пациенток с хроническим эндометритом.	11
<i>Ветров В.В. и др.</i> Результаты применения эфферентной терапии у беременных с преэклампсией (12-летний опыт).	15
<i>Сосин С.А.</i> Эмболизация маточных артерий как метод лечения лейомиомы матки. Эффективность и безопасность.	20
<i>Солодовникова Н.Г. и др.</i> Роль факторов иммунной системы в патогенезе наружного генитального эндометриоза (НГЭ)	23
<i>Беляева Е.Н. и др.</i> Послеродовая депрессия: клиничко-психологическая диагностика и оценка роли психосоциального фактора.	29
<i>Яковлева В.В. и др.</i> Влияние моноклональных антител к маринобуфагенину на активность Na/K-АТФазы при преэклампсии	33
<i>Гуркина Е.Ю., Зорина С.А.</i> Нарушение питания у беременных женщин	37
<i>Ветров В.В. и др.</i> Проблема кровотечений после кесарева сечения и предродовое аутогемодонорство	40
<i>Савицкий А.Г. и др.</i> О негативной роли концепции пейсмекера в современной теории родовой схватки	46
<i>Корсак В.С. и др.</i> Опыт лечение бесплодия с помощью вспомогательных репродуктивных технологий в рамках федеральной программы по ВМП	52

ИЗ ИСТОРИИ МЕДИЦИНЫ

<i>Танаков А.И.</i> «Божью милостью я оберменела». «Обетные» беременности в царских семьях в XVI–XVII веках	57
---	----



Глубокоуважаемые коллеги!

Перед вами очередной номер Бюллетеня Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. Все мы знаем, что одним из приоритетных направлений развития здравоохранения в России является охрана здоровья беременной женщины и новорожденного ребенка, снижение материнской, перинатальной и младенческой смертности, неонатальной заболеваемости. Сложившаяся в нашей стране на рубеже XX–XXI веков неблагоприятная демографическая ситуация, характеризующаяся естественной убылью и ухудшением здоровья населения, определяет особую социальную и политическую значимость проблемы снижения репродуктивных потерь. Репродуктивные потери, важнейшей составляющей которых является младенческая и перинатальная смертность, принципиально отличаются от смертности других возрастных групп населения с позиций потенциальной демографии, поскольку нерожденные дети и умершие во младенчестве представляют собой невосполнимую утрату жизненного потенциала страны, являясь безвозвратной потерей «человеческого капитала» – репродуктивного, трудового, интеллектуального, оборонного.

Однако наблюдающееся сегодня снижение неонатальной и младенческой смертности, к сожалению не сопровождается столь же эффективным уменьшением заболеваемости новорожденных, и это определяет приоритеты развития службы охраны здоровья матери и

ребенка. Среди этих приоритетов совершенствование всех видов профилактической и медицинской помощи беременной, матери и ребенку. Высокая распространенность заболеваемости новорожденных в настоящее время, когда больным рождается каждый третий ребенок, обуславливает высокую инвалидизацию не только детского, но и взрослого населения, что очевидно снижает уровень здоровья не только сегодняшнего, но будущих поколений.

Одна из составляющих, возможно основная, позволяющих решать указанные задачи, это – научные исследования, инновационные технологии, достижения трансляционной медицины.

Именно поэтому, данный номер является «тематическим». В нем представлены результаты научных исследований в области репродуктивной медицины и акушерства, подводятся некоторые промежуточные итоги.

Редакционной коллегии журнала хотелось бы надеяться, что представленные в номере результаты найдут свое практическое применение в повседневной клинической практике.

С уважением,
член редколлегии журнала,
директор института перинатологии и педиатрии
ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ,
Д.О. Иванов

ДИАГНОСТИКА И ПРОФИЛАКТИКА СНИЖЕНИЯ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ.

Д.С. Судаков¹, И.Е. Зазерская²

¹ ГОУ ВПО Санкт-Петербургский государственный университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

² ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития России, Санкт-Петербург, Россия

Судаков Дмитрий Сергеевич – ассистент кафедры акушерства и гинекологии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, врач акушер-гинеколог; Зазерская Ирина Евгеньевна – доктор медицинских наук, заместитель директора по научной работе НИИ перинатологии и педиатрии ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития России, врач акушер-гинеколог.

Контактная информация: ГОУ ВПО Санкт-Петербургский государственный университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра акушерства и гинекологии, ул. Льва Толстого, д. 6/8, Ст-Петербург, Россия, 197089. E-mail: suddakovv@yandex.ru (Судаков Дмитрий Сергеевич).

Резюме.

Статья посвящена вопросам снижения минеральной плотности костной ткани при беременности, диагностики и профилактики этого состояния.

Ключевые слова: беременность, минеральная плотность костной ткани, остеопения, остеопороз.

DIAGNOSTICS AND PREVENTION OF BONE MINERAL DENSITY LOSS AT PREGNANCY.

D.S. Sudakov¹, I.E. Zazerskaya²

¹ Pavlov State Medical University of Saint Petersburg, Saint Petersburg, Russia

² Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author: Pavlov State Medical University of St Petersburg, 6/8 Lev Tolstoy st., St Petersburg, Russia, 197 089. E-mail: suddakovv@yandex.ru (Dmitry S. Sudakov – assistant professor Department of Obstetrics and Gynecology of Pavlov State Medical University of St Petersburg, obstetrician and gynecologist).

Resume.

Article is devoted questions of bone mineral density lost at pregnancy, diagnostics and prevetion of this condition.

Key words: pregnancy, bone mineral density, osteopenia, osteoporosis.

Статья поступила в редакцию: 24.08.2011, принята к печати 03.11.2011.

В настоящее время нет единого мнения о влиянии беременности на процессы ремоделирования костной ткани. По мнению одних авторов, беременность не является достоверным фактором риска снижения минеральной плотности костной ткани (МПК) и развития остеопороза [1,2]. Другие авторы указывают, что в ряде случаев

при беременности может иметь место нарушение архитектоники костной ткани, и в последнее время все чаще встречаются такие понятия, как остеопороз и остеопения беременных [3–16]. Ряд исследователей обращают внимание на возможность развития связанных с этим патологических переломов [17–20]. Однако, по данным

литературы, частота таких катастрофических событий, как патологические переломы у беременных женщин, все же невелика, и чаще случаются в первые месяцы лактации [17–21]. Одно из первых описаний нарушения архитектоники костной ткани при беременности можно встретить в «Руководстве по акушерству» Э. Бумма [22]. Отмечая, что изменения начинаются во время беременности, затухают по истечении периода лактации и возобновляются при следующей беременности, Э. Бумм пишет: «Таким образом, кость мало-помалу утрачивает свою плотность, мозговые полости увеличиваются, компактный корковый слой заметно истончается и имеет, в конце концов, только толщину игральной карты. Подобные кости не могут более противостоять давлению и натяжению, которое на них воздействует, и обезображиваются самым различным образом вследствие сгибания и надлома».

Причиной снижения МПК во время гестации является напряжение кальциевого гомеостаза в организме будущей матери, связанное с возрастающими потребностями плода. Ко времени родов плод аккумулирует до 30 г. кальция, потребляя ежедневно в III триместре до 250–300 мг, что составляет 20–50% кальция, всасываемого в верхних отделах желудочно-кишечного тракта у небеременных женщин [3, 23, 24]. Для удовлетворения возрастающих потребностей в кальции при недостаточном поступлении его с пищей может произойти мобилизация костного депо. Однако механизмы этого процесса остаются до конца неясными. Долгое время существовала теория физиологического гиперпаратиреоза при беременности. Именно этим в 1948 г. F. Albright и E.C. Reifenstein [25], основываясь на работах M. Bodansky и V.B. Duff, 1939 г. [26], объясняли наблюдаемые ими случаи развития остеопороза при беременности. Усиление работы паратиреоидной железы считали ее ответом на снижение в результате гемодилюции концентрации кальция крови. Современные лабораторные методы, определяющие зрелый ПТГ, а не его С-концевой фрагмент позволили поставить под сомнение эту теорию [24, 27–29]. В этих работах было продемонстри-

ровано, что на протяжении беременности уровень ПТГ остается в пределах нормальных значений.

По литературным данным последних лет, остеопенический синдром при беременности встречается в 20–35% случаев [4, 9, 10, 29, 30]. Частота выявления остеопении может варьировать в зависимости от метода оценки МПК, применявшегося исследователями и участка скелета, который исследовали (большеберцовая кость, позвоночник, предплечье, весь скелет). При этом наиболее часто авторами описывается снижение МПК при беременности в поясничном отделе позвоночника [24, 27, 28]. В настоящий момент выделяют следующие клинические формы снижения МПК при беременности: идиопатический остеопороз, затрагивающий все отделы скелета, и локальный остеопороз проксимального отдела бедренной кости [24, 31–33]. При этом снижение МПК в проксимальном отделе бедренной кости у беременных, по мнению ряда авторов, связано с влиянием местных факторов. Нарушение венозного оттока от органов малого таза, нарушение симпатической иннервации, ишемия, компрессия obturatorного нерва, отек костного мозга, по их мнению, могут приводить к развитию остеопении в проксимальном отделе бедренной кости [24, 33]. Снижение МПК в проксимальном отделе бедренной кости встречается гораздо реже, чем в других отделах скелета [29].

В настоящее время для оценки состояния костной ткани используются следующие методики: рентгенография скелета, двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (ДЭРА), костная ультрасонометрия (КУС). Применение рентгенографии скелета для оценки снижения МПК до сих пор не утратило своего значения. Это единственный метод, позволяющий оценить анатомические особенности и структуру костной ткани, истинную форму и размеры костей, их повреждения. Однако недостатком этого метода является низкая чувствительность, позволяющая определять уменьшение костной массы лишь при ее снижении на 20–30% [1, 34]. В связи с этим в настоящий момент в клиническую практику широко вошло количественное определение МПК методом

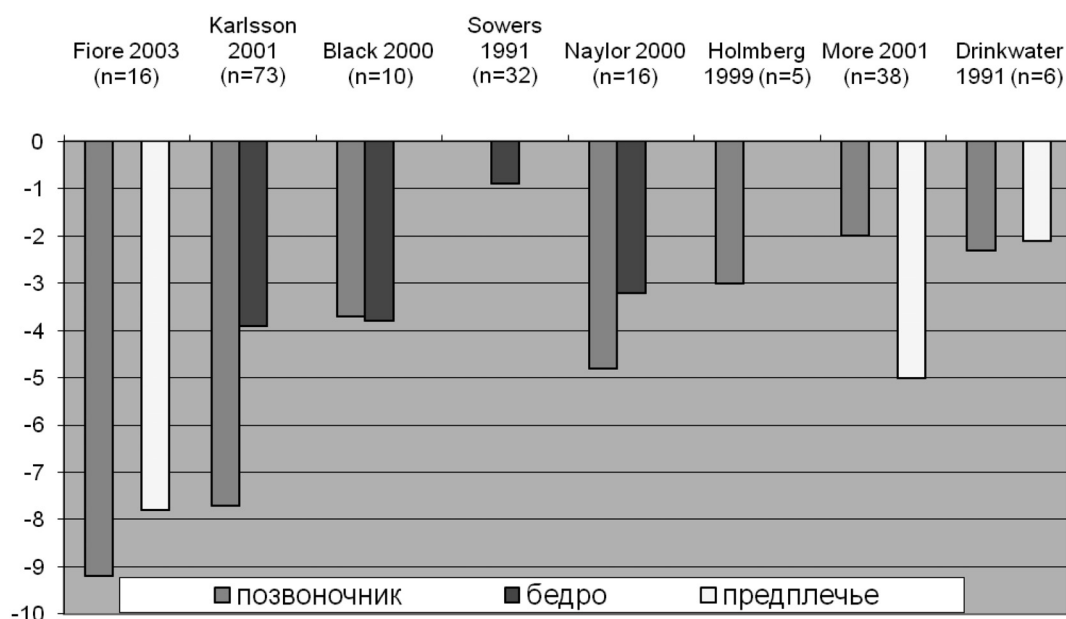


Рис. 1. Степень снижения МПК при беременности

ДЭРА. На рис. 1 представлены обобщенные данные различных авторов о степени снижения **МПК** во время беременности [11, 12, 14, 30, 35–38]. Как видно большинство таких работ проводилось на небольшом числе пациенток. Результаты этих работ достаточно противоречивы и неоднозначны. Степень снижения **МПК** варьирует от 1% до 9,2%. По результатам исследований С.Е. Fiore и соавт., 2003 г. [30] в поясничном отделе позвоночника снижение **МПК** составило 9,2%, а в проксимальном отделе бедренной кости снижение составило 7,8%. По результатам работ А.И. Black и соавт., 2000 г. было выявлено снижение **МПК** в поясничном отделе позвоночника на 3,5% [11]. А по данным L.D. Ritchie и соавт. 1998 г. не было выявлено снижения **МПК** [39].

Большой интерес представляет использование при беременности **КУС**. Связано это с тем, что при беременности проведение рентгеновского исследования (рентгенографии и **ДЭРА**) ограничено. **КУС** предназначена для измерения **МПК** в костях периферического скелета (фаланги пальцев, кости предплечья, передняя поверхность большеберцовой кости и пяточная кость). По результатам **КУС** большеберцовой кости Э.А. Щербавская и Б.И. Гельцер, 2002 г. [9,10] выявили снижение **МПК** в первом триместре беременности у 10% женщин, во втором триместре у 16,7% и в третьем у 26,1%. В последней группе у 4,4% беременных было выявлено снижение **МПК** до степени остеопороза. F. Aguado и соавт., 1998 г. [40] исследовали показатели **МПК** дистальной фаланги пальцев 40 беременных женщин методом **КУС** в I, II и III триместрах беременности. Авторы связали уменьшение **МПК** с недостаточным поступлением кальция с пищей. У женщин, получавших менее 1000 мг/сут, было выявлено значительное снижение **МПК** по сравнению с женщинами, получавшими более 1000 мг кальция в сутки. Однако возможность применения **КУС** для диагностики снижения **МПК** широко обсуждается, так как ее чувствительность и специфичность значительно

ниже, чем **ДЭРА**. То же касается точности и воспроизводимости этого метода [1, 29, 41, 42]. Так, исследование С.Е. Fiore и соавт., 2003 г. показало, что при значительных потерях **МПК** по результатам **ДЭРА**, выполненной до беременности и после родов, в поясничном отделе позвоночника и проксимальном отделе бедра (на 9,2% и 7,8% соответственно), **КУС** пяточной кости не выявила значимых изменений **МПК**. Значительное снижение **МПК** (14,5%) было выявлено только после родов. На основании этого авторы сделали вывод о резком снижении **МПК** после 36 недель беременности [30]. Однако это скорее подтверждает представление о низкой чувствительности **КУС**.

Таким образом, до настоящего времени нет четкого представления о закономерном снижении плотности костной ткани на протяжении беременности и частоте встречаемости остеопенического синдрома в послеродовом периоде. Большое значение придается достаточному потреблению кальция во время беременности. Имеются данные о дозозависимом эффекте потребления кальция на процессы ремоделирования костной ткани [29]. В разных странах рекомендации для женщин по потреблению кальция при беременности и лактации до последнего времени достаточно сильно различались [43–44]. Эти данные приведены в табл. 1. В настоящее время женщинам репродуктивного возраста ежедневно рекомендуется употреблять 1000 мг кальция [1, 46–49, 50–52]. Рекомендуемое потребление кальция в разных возрастных категориях приведено в табл. 2. Исследования дополнительного применения кальция при беременности немногочисленны, в большинстве своем проводились на небольшом числе пациенток и относятся к уровню доказательности С.

Большинство авторов считают, что в организме здоровой женщины при беременности существуют достаточные адаптивные механизмы, способные обеспечить потребности плода в микроэлементах без дополнитель-

Таблица 1

Рекомендации по потреблению кальция при беременности и лактации

	Женщины	Беременность	Лактация
Австралия 1989	800	1 100 (+300)	1200 (+400)
Франция 1988	800	1000 (+200)	1200 (+400)
Ирландия 1984	800	1200 (+400)	1200 (+400)
Испания 1983	600	1325 (+725)	1425 (+825)
Великобритания 1991	700	700 (0)	1250 (+550)
США 1989	800	1200 (+400)	1200 (+400)

Таблица 2

Нормы потребления кальция у лиц различного пола и возраста

Группа	Рекомендуемая норма кальция, мг
4–6 лет	800
9–18 лет	1300
19–50 лет	
Мужчины	1000
Женщины	1000
Старше 50 лет	
Мужчины	1500
Женщины	1000–1500
Беременность или лактация 18–50 лет	1000

ного их приема. Так, L.D. Ritchie и соавт., 1998 г. отмечают положительное влияние приема кальция, однако лишь при недостаточном его поступлении с продуктами питания [39, 53]. Они не считают, что назначение препаратов кальция и витамина D должно носить рутинный характер, а показано лишь в группах риска. К таким группам они относят беременных подростков, женщин с высоким риском развития гестоза, женщин с неадекватным поступлением кальция с пищей. B.L. Specker, 2005 г. также отмечает, что те работы, в которых было отмечено значительное положительное влияние на организм беременной женщины и плод дополнительного приема кальция и витамина D, в основном включали женщин групп риска [54, 55]. И что дополнительный прием кальция и витамина D необходим лишь при проживании в климатических условиях с недостаточной инсоляцией, в зимний период и при недостаточном употреблении молока, рыбы, куриных яиц. В исследовании M. Sowers и соавт., 2000–2001 г. проводилось измерение МПК проксимального отдела бедра методом рентгеновской абсорбиометрии у 32 женщин до наступления беременности и в течение 15 дней после родов. В качестве контроля дважды обследовали группу из 32 небеременных женщин, такого же веса, роста, возраста и паритета. По результатам данного исследования не было выявлено положительного влияния приема 1100–1350 мг кальция в день на уровень МПК бедра у беременных женщин [21, 56]. L. Raman и соавт., 1978 г. обследовали 87 беременных женщин с низким социальным уровнем. С 20 недели гестации им дополнительно назначался прием 300–600 мг кальция в сутки до родов. В результате не выявили различий МПК при рентгеновской абсорбиометрии между беременными женщинами с низким потреблением кальция и женщинами, получавшими дополнительно 600 мг кальция в сутки [57].

F. Aguado и соавт., 1998 г. исследовали показатели МПК дистальной фаланги пальцев 40 беременных женщин методом ультрасонометрии в I, II и III триместрах беременности. У женщин, получавших менее 1000 мг/сут было выявлено значительное снижение МПК по сравнению с женщинами, получавшими более 1000 мг кальция в сутки [40]. Д.В. Григорьевой в 2008 г. для коррекции костно-минерального метаболизма у беременных женщин со сниженной МПК назначалось 500 мг кальция и 200 МЕ холекальциферола 2 раза в день курсами по 7 недель. На фоне проводимой терапии было отмечено уменьшение частоты неспецифических симптомов кальциевой недостаточности. Кроме того, на фоне приема препарата было отмечено снижение экскреции кальция с мочой, что косвенно свидетельствует о положительном влиянии на костный обмен дополнительного приема препаратов кальция и витамина D – снижении остеорезорбции. В процессе лечения кальцием и витамином D тем не менее отмечалось нарастание уровня маркера остеорезорбции, так же как у беременных женщин с нормальной МПК, не получавших дополнительное лечение. Но в то же время маркер остеобразования остеокальцин достоверно был выше у пациенток, получавших лечение. При анализе МПК у пациенток контрольной группы, у которых на протяжении беременности не было выявлено остеопении и которые не получали лечения, по результа-

там КУС были отмечены тенденции к снижению МПК в лучевой кости и повышению МПК в средней трети большеберцовой кости. У пациенток с исходно сниженной МПК и у пациенток с остеопенией, выявленной во II или III триместре беременности, несмотря на проводимую терапию, костная масса оставалась сниженной, хотя автор указывает на замедление темпов потери костной массы у пациенток, получавших препарат с I триместра беременности [4]. В работе Э.А. Щербавской и соавт. 2002 г. оценивалась возможность коррекции костно-минерального обмена у беременных с гестозом. Так же назначалось 500 мг кальция и 200 МЕ холекальциферола 2 раза в день в течение 2 месяцев с 29 недели беременности. На фоне приема препарата было отмечено повышение общего кальция сыворотки крови и ионизированного кальция, снижение экскреции кальция с мочой, снижение уровня маркеров остеорезорбции. Существенно уменьшились проявления кальциевой недостаточности. Достоверных изменений МПК по результатам КУС выявлено не было. В контрольной группе пациенток, которые не получали дополнительно кальций и витамин D, было отмечено усиление экскреции кальция с мочой, повышение уровня маркеров остеорезорбции, достоверное снижение МПК [9, 10].

При оценке влияния дополнительного применения препаратов кальция и витамина D на состояние маточно-плацентарного кровотока на основании эхографии в работе Торчинова А.М. и соавт. 2006 г. не выявлено каких-либо ухудшений плацентарного кровотока. По данным доплерометрического исследования маточно-плодово-плацентарного кровотока: в основной группе беременных женщин, принимавших 500 мг кальция и 200 МЕ холекальциферола 2 раза в день во II–III триместрах беременности в течение 2–3 мес, нормальные показатели встречались чаще – 17 (70,8%), а патологические – 7 (29,1%), причем чаще в виде повышения резистентности маточных артерий – 6 (25%), повышения резистентности в артерии пуповины – 1 (4,16%). В контрольной группе нормальные показатели составили 13 (46,4%), нарушение маточно-плацентарного кровотока – 11 (39,2%), а также нарушения плодово-плацентарного кровотока – 4 (14,2%). Нарушение кровотока в контрольной группе – 15 (53,6%). На основании этих данных авторы делают заключение о наличии протективных свойств препаратов кальция и витамина D в развитии плацентарной недостаточности. [58] Так же при приеме 500 мг кальция и 200 МЕ холекальциферола 2 раза в день беременными с гестозом отмечено достоверное уменьшение выраженности отеков, уменьшение выраженности протеинурии, нормализация АД. В связи с чем авторы считают целесообразным применение препаратов кальция в комплексном лечении гестозов [3, 59].

В представленном обзоре литературы рассмотрены лишь избранные, современные представления о причинах развития, диагностике и лечении снижения МПК во время беременности. Но даже из изложенного материала становится очевидным важность раннего выявления группы женщин с высоким риском развития остеопении во время беременности, выбор оптимальных методов диагностики остеопении и тактики ведения пациенток.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Остеопороз / Ред. О.М. Лесняк, Л.И. Беневоленская. – 2-е изд. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 272с.
2. Karlsson M.K., Ahlborg H.G., Karlsson C. Pregnancy and lactation are not risk factors for osteoporosis or fractures // *Lakartidningen*. – 2005. – Vol.102. – P.290-293.
3. Абрамченко В.В. Профилактика и лечение нарушений обмена кальция в акушерстве, гинекологии и перинатологии. – СПб.: ЭЛБИ, 2006. – 240 с.
4. Григорьева Д.В. Нарушения костно-минерального обмена и их коррекция у беременных с остеопенией: автореф. дис.... канд. мед. наук. – М., 2008.
5. Гаспарян Н.Д., Логутова Л.С., Демина Е.Б. и др. Нарушение минерального обмена и его коррекция препаратом «Кальций-D₃ Никомед» у беременных с остеопенией // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2007 – Т.7, №4. – С.57-61.
6. Гаспарян Н.Д., Демина Е.Б., Григорьева Д.В. и др. Особенности костно-минерального метаболизма в первом триместре беременности // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2006. – Т. 6, № 4. – С. 4-6.
7. Гаспарян Н.Д., Логутова Л.С., Демина Е.Б. и др. Остеопенический синдром в I триместре беременности: фоновое заболевание или осложнение гестации? // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2005. – Т. 5, № 6. – С. 40-42.
8. Щербавская Э.А., Гельцер Б.И. Обмен кальция и метаболизм костной ткани при беременности // Остеопороз и остеопатии. – 2002. – № 2. – С. 27-30.
9. Щербавская Э.А., Кочеткова Е.А., Гельцер Б.И. «Кальций-D₃ никомед» в профилактике остеопенических осложнений у беременных с гестозами // Гинекология. – 2002. – Т. 4, № 1. – С. 12-15.
10. Щербавская Э.А., Гельцер Б.И. Состояние костной ткани в динамике неосложненной беременности // Акушерство и гинекология. – 2003. – № 4. – С. 14-17.
11. Black A.J., Topping J., Durham B. et al. A detailed assessment of alterations in bone turnover, calcium homeostasis, and bone density in normal pregnancy // *J. Bone. Miner. Res.* – 2000. – Vol. 15. – P. 557-563.
12. Holmberg-Marttila D., Sievanen H., Tuimala R. Changes in bone mineral density during pregnancy and postpartum: prospective data on five women // *Osteoporos Int.* – 1999. – Vol. 10. – P. 41-46.
13. Kalkwarf H.J., Specker B.L. Bone mineral changes during pregnancy and lactation // *Endocrine*. – 2002. – Vol. 17. – P. 49-53.
14. Karlsson C., Obrant K.J., Karlsson M. Pregnancy and lactation confer reversible bone loss in humans // *Osteoporos Int.* – 2001. – Vol. 12. – P. 828-834.
15. Karlsson M.K., Ahlborg H.G., Karlsson C. Maternity and bone mineral density // *Acta Orthopaedica*. – 2005. – Vol. 76, № 1. – P. 2-13.
16. Koo W.W.K., Chesney R.W., Mitchell N. Case report: effect of pregnancy on idiopathic juvenile osteoporosis // *Am. J. of the Med. Sci.* – 1995. – Vol. 309, № 4. – P. 223-225.
17. San Juan Alvarez M., Márquez Garrido G., Rodríguez Bertos C. et al. Hip fracture during pregnancy in a woman with transient osteoporosis // *Rev. Esp. Anestesiología. Reanim.* – 2010. – Vol. 57, № 5. – P. 319-320.
18. Silvia L., Sampaio L., Pinto J. et al. Osteoporotic fractures in pregnancy – conjunction of factors? // *Acta Reumatol. Port.* – 2009. – Vol. 34, № 4. – P. 641-645.
19. Phillips A.J., Ostlere S.J., Smith R. Pregnancy-associated osteoporosis: does the skeleton recover? // *Osteoporos Int.* – 2000. – Vol. 11. – P. 449-454.
20. Aynaci O., Kerimoglu S., Ozturk C. et al. Bilateral non-traumatic acetabular and femoral neck fractures due to pregnancy-associated osteoporosis // *Arch. Orthop. Trauma Surg.* – 2008. – Vol. 128. – P. 313-316.
21. Sowers M. F., Scholl T., Harris L. et al. Bone Loss in Adolescent and Adult Pregnant Women // *Obstetrics Gynecology*. – 2000. – Vol. 96. – P. 189-193.
22. Бумм Э. Руководство по акушерству; пер. с нем. С.И. Розенфельд. – М.: МИА, 2007. – 600 с.
23. Соколова М.Ю. Дефицит кальция во время беременности // Гинекология. – 2004. – № 5. – С. 268-270.
24. Kovac C.S., Fuleihan G. Calcium and bone disorders during pregnancy and lactation // *Endocrinol. Metab. Clin. N. A.* – 2006. – Vol.35. – P.21-51.
25. Albright F., Reifstein E.C. Parathyroid Glands and Metabolic Bone Disease. – Baltimore: Williams Wilkins, 1948.
26. Bodansky M., Duff V.B. Regulation of the level of calcium in the serum during pregnancy // *JAMA*. – 1939. – Vol. 112. – P. 223-229.
27. Kovac C.S., Kronenberg H.M. Maternal-fetal calcium and bone metabolism during pregnancy, puerperium, and lactation // *Endocr. Rev.* – 1997. – Vol. 18, № 6. – P. 832-872.
28. Kovac C.S. Calcium and bone metabolism in pregnancy and lactation // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* – 2001. – Vol. 86, № 6. – P. 2344-2348.
29. Судяков Д.С., Зазерская И.Е., Галкина О.В. и др. Факторы риска развития нарушений костного обмена во время беременности // Журнал акушерства и женских болезней. – 2011 – Т. LX, вып. 1. – С. 66-75.
30. Fiore C.E., Pennisi P., DiStefano C.A. et al. Pregnancy-associated changes in bone density and bone turnover in the physiological state: prospective data on sixteen women // *Horm. Metab. Res.* – 2003. – Vol. 35, № 5. – P. 313-318.
31. Sferrazza S. et al. Osteoporosis in pregnancy and lactation // *Acta Medica Mediterranea*. – 2005. – Vol. 21. – P. 115.
32. Prentice A. Maternal calcium metabolism and bone mineral status // *Am. J. Clin. Nutrition*. – 2000. – Vol. 71, № 5, suppl. – P. 1312S-1316S.
33. Funk J.L., Shoback D.M., Genant H.K. Transient osteoporosis of the hip in pregnancy: natural history of changes in bone mineral density // *Clinical Endocrinology*. – 1995. – Vol. 43. – P. 373-382.
34. Чернова Т.О. Визуализация и количественный анализ при остеопорозе и остеомалации // Медицинская визуализация. – 2005. – № 1. – С. 111-121.
35. Sowers M., Crutchfield M., Jannausch M.L. et al. A prospective evaluation of bone mineral change in pregnancy // *Obstet. Gynecol.* – 1991. – Vol. 77. – P. 841-845.
36. Drinkwater B.L., Chesnut C.H. Bone density changes during pregnancy and lactation in active women: a longitudinal study // *Bone Miner.* – 1991. – Vol. 14. – P. 153-160.
37. More C., Bettembuk P., Bhattoa H. P. et al. The effects of pregnancy and lactation on bone mineral density // *Osteoporos Int.* – 2001. – Vol. 12. – P. 732-737.
38. Naylor K.E., Iqbal P., Fledelius C. et al. The effect of pregnancy on bone density and bone turnover // *J. Bone Miner. Res.* – 2000. – Vol. 15. – P. 129-137.
39. Ritchie L.D., Fung E.B., Halloran B.P. et al. A longitudinal study of calcium homeostasis during human pregnancy and lactation and after resumption of menses // *Am. J. Clin. Nutrition*. – 1998. – Vol. 67. – P. 693-701.
40. Aguado F., Revilla M., Hern E. et al. Ultrasonographic bone velocity in pregnancy: a longitudinal study // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1998. – Vol. 178, № 5/ – P. 1016-1021.
41. Амро И.Г., Грищенко О.В., Грищенко Н.Г. Ультразвуковая денситометрия в диагностике остеопенического синдрома при беременности // Вісник Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна. – 2006. – Вип. 720. – С. 10-14.
42. Чечурин Р.Е., Аметов А.С., Рубин М.П. Сравнительная оценка рентгеновской денситометрии осевого скелета и ультразвуковой денситометрии пяточной кости // Остеопороз и остеопатии. – 1999. – № 4. – С. 7-10.

43. Department of Health. Dietary reference values for food energy and nutrients for the United Kingdom. Report on Health and Social Subjects. No. 41. – London: Her Majesty's Stationery Office, 1991.

44. *Truswell A.S., Irwin T., Beaton G.H. et al.* Recommended dietary allowances around the world. A report by Committee 1/5 of the International Union of Nutritional Sciences 1982 // *Nutr. Abs. Rev.* – 1983. – Vol. 53. – P. 939–1119.

45. *Trichopoulou A., Vassilakou T.* Recommended dietary intakes in the European community member states: an overview // *Eur. J. Clin. Nutr.* – 1990. – Vol. 44, № 5, suppl 2. – P. 1–126.

46. *Berkane N., Uzan S.* The use of supplements in pregnancy // *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.* – 2004. – Vol. 33. – P. 33–36.

47. Лесняк, О.М. Медикаментозные методы лечения остеопороза // *Consilium medicum.* – 2005. – № 2. – С. 112–118.

48. Calcium // Human Vitamin and Mineral Requirements. Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation. – Rome: FAO, 2002. – P. 151–171.

49. *Grischke E.M.* Nutrition during pregnancy--current aspects // *MMW. Fortschr. Med.* – 2004. – Vol. 146. – P. 29–30.

50. *Jones G., Riley M.D., Dwyer T.* Maternal diet during pregnancy is associated with bone mineral density in children: a longitudinal study // *Eur. J. Clin. Nutr.* – 2000. – Vol. 54. — P. 749–775.

51. *Villar J., Merialdi M., Gulmezoglu A.M. et al.* Nutritional interventions during pregnancy for the prevention or treatment of maternal morbidity and preterm delivery: an overview of randomized controlled trials // *J. Nutr.* – 2003. – Vol. 133. – P. 1606S–1625S.

52. *Irles Rocamora J.A., Iglesias Bravo E.M., Aviles Mejias S. et al.* Nutritional value of the diet in healthy pregnant women. Results of a nutrition survey of pregnant women // *Nutr. Hosp.* — 2004. – Vol. 19. – P. 121–122.

53. *Ritchi L.D., King J.C.* Dietary calcium and pregnancy-induced hypertension: is there a relation? // *Am. J. Clin. Nutrition.* – 2000. – Vol. 71, № 5. – P. 137–1374.

54. *Specker, B.* High parity is associated with increased bone size and strength / Specker B., Binkley T. // *Osteoporos Int.* – 2005. – Vol. 16. – P. 1969–1974.

55. *Specker, B.L.* Do North American women need supplemental vitamin D during pregnancy or lactation? / Specker B.L. // *Am. J. Clin. Nutrition.* – 1994. – Vol. 59, suppl. – P. 484S–91S.

56. IGF-I, Osteocalcin, and Bone Change in Pregnant Normotensive and Pre-Eclamptic Women / Sowers M., Scholl T., Grewal J. [et al.] // *J. Clinical Endocrinology Metabolism.* – 2001. – Vol. 86, № 12. – P. 5898–5903.

57. *Raman, L.* Effect of calcium supplementation to undernourished mothers during pregnancy on the bone density of the neonates / Raman L., Railakshmi K. // *Am. J. Clin. Nutrition.* – 1978. – Vol. 31. – P. 466–469.

58. Состояние фетоплацентарного комплекса по данным эхографии при применении препаратов кальция во время беременности / Торчинов А.М., Доронин Г.Л., Мазуркевич М.В. [и др.] // *Гинекология* – 2006 – Т. 8, № 1. – С. 7–11.

59. *Шилин, Д.Е.* Применение кальция в первичной профилактике гестоза (с позиции доказательной медицины) / Шилин Д.Е. // *РМЖ.* – 2008. – Т. 16, № 25. – С. 1689–1694.

ВЛИЯНИЕ ВНУТРИМАТОЧНОЙ ФОТОТЕМОТЕРАПИИ НА ПОКАЗАТЕЛИ ГЕМОСТАЗА У ПАЦИЕНТОК С ХРОНИЧЕСКИМ ЭНДОМЕТРИТОМ.

К.А. Марченко¹, В.В. Ветров²

¹ГОУ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

²ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Марченко Карина Александровна – ассистент кафедры акушерства и гинекологии №1 ГОУ СЗГМУ им. И.И.Мечникова; **Ветров Владимир Васильевич** – доктор медицинских наук, старший научный сотрудник Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова».

Контактная информация: ГОУ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, кафедра акушерства и гинекологии №1, ул. Кирочная, д. 41, Ст-Петербург, Россия, 191015. E-mail: mar_ka76@mail.ru (Марченко Карина Александровна).

Резюме.

У больных с хроническим эндометритом трех групп (соответственно у человек) проводили внутриматочную фотомодификацию крови в режимах соответственно «I» (40мВт), «II» (50 мВт) и «III» (30мВт). Было установлено, что все три режима оптического излучения благотворно влияют на изученные показатели гомеостаза, но наиболее оптимальные результаты получены при «II» режиме оптического излучения.

Ключевые слова: хронический эндометрит, фототемотерапия, кровь.

EFFECT OF INTRAUTERINE FOTOGEMOTHERAPY ON HEMOSTASIS IN PATIENTS WITH CHRONIC ENDOMETRITIS.

K.A. Marchenko¹, V.V. Vetrov²

¹Northwest State Mechnikov Medical University, Saint-Petersburg, Russia

²Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, Saint-Petersburg, Russia

Corresponding author: Northwest State Mechnikov Medical University, 41 Kirochnaya st., St Petersburg, Russia, 191015. E-mail: mar_ka76@mail.ru (Karina A. Marchenko – Assistant Professor of Obstetrics and Gynecology № 1 of Northwest State Mechnikov Medical University).

Abstract

By patients with chronic endometritis (20, 22 20 women) were carry out intrauterine blood photomodification in «I» (40 mWt), «II» (mWt) и «III» (30 mWt) regimes accordingly. It was found that intrauterine fotogemotherapy in I, II and III model has a corrective effect by changing the parameters of homeostasis in patients with chronic endometritis. The most optimal results were in patients with «II» regime the optic of irradiation because it has a pronounced medical effect on basic findings of homeostasis.

Key words: chronic endometritis, fotogemotherapy, blood.

Статья поступила в редакцию: 28.10.2011, принята к печати 12.11.2011.

Введение

Фототемотерапия (ФГТ) в виде облучения крови с помощью оптического излучения (ОИ) применяется в акушерско-гинекологической практике в различных вариантах: при внутрисосудистом облучении протекающей крови через световод, при облучении крови в экстракорпоральном контуре; при местном воздействии на раны, очаги воспаления – внутриматочно, интрацервикально,

транскутанно на крупные сосуды. При этом обнаружен детоксикационный, противовоспалительный, противоанемический анальгезирующий, иммунокорректирующий эффекты, усиление действия лекарств, сокращение сроков лечения больных и пр. [1]. Внутриматочная ФГТ принципиально отличается от других видов лечения тем, что ОИ излучение оказывает непосредственное воздействие на эндометрий, взаимодействует с артериальной и венозной кровью [2,3].

Целью исследования было изучение влияния внутриматочной ФГТ на показатели клинического анализа крови и функцию системы гемостаза у больных с хроническим эндометритом.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 62 женщины, страдавшие хроническим эндометритом. Среди них 23 (37,1%) пациентки были в возрасте от 21 до 35 лет, а остальные – в возрасте от 36 до 42 лет.

Клиническими проявлениями хронического эндометрита у 22 (35,5%) пациенток были боли внизу живота, пенные или гнойные выделения из половых путей, у 40 (64,5%) женщин преобладали общее недомогание, симптомы нарушения менструального цикла. Первичным, или вторичным (чаще) бесплодием страдали 17 (27,4%) больных.

Установлено, что у 43 (69,3%) женщин имелась урогенитальная инфекция (хламидиоз, уреаплазмоз и др.). Все пациентки получали поливитамины, препараты железа (по показаниям), антибактериальную терапию: амоксилав по 500 мг 2 раза в сутки в сочетании с джозамицином по 500 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней; при наличии вирусной инфекции – валацикловир внутрь по 500 мг в сутки.

Внутриматочную ФГТ проводили в амбулаторных условиях с помощью отечественного аппарата ОВК-03 (облучатель волоконный кварцевый) в режимах “I” (мощность излучения 40 мВт, преимущественно видимый свет), “II” (мощность излучения 50 мВт, длинноволновой ультрафиолет) и “III” (общая мощность – 30 мВт, средневолновой ультрафиолет) [4, 5].

Пациентки были разделены на 1, 2 и 3 группы, сопоставимые по давности заболевания и возрасту. Больным первой группы (20 человек) внутриматочную ФГТ осуществляли в режиме «I», второй группы (22 женщины) – в режиме «II» и женщинам третьей группы (20 человек) – в режиме «III». На курс проводили 5–6 процедур ФГТ с одинаковыми периодичностью и длительностью облучения во всех группах – соответственно через день, по 40 минут.

Результаты оценивали по данным клинической динамики и комплекса лабораторных исследований, которые проводили до и после курса ФГТ.

Количественные данные, полученные в ходе работы, статистически обрабатывали с использованием программы Microsoft Excel; графический и текстовый материалы составлены с использованием программ Microsoft Power Point, Microsoft Excel и Microsoft Word пакета Microsoft Office 2003 на персональных компьютерах класса IBM PC Pentium IV.

Результаты исследования и обсуждение

Специальной подготовки больных к процедурам ФГТ не проводили, осложнений при лечении не отмечали.

На основании данных, представленных в табл. 1, установлено, что исходно, во всех группах наблюдаемых женщин была умеренно выраженная анемия ($Hb = 112,1 \pm 2,2$ г/л), лейкоцитоз ($L = 10,1 \pm 1,6 \times 10^9$ /л), снижение количества тромбоцитов ($Tr = 186,3 \pm 6,0 \times 10^9$ /л). Обнаруженные изменения косвенно свидетельствовали о хроническом воспалительном процессе.

После внутриматочной ФГТ во всех группах женщин изменения в анализах крови были направлены в сторону положительной их коррекции. Следует подчеркнуть, что в первой группе женщин, получавших ФГТ в режиме «I», достоверных изменений исследуемых показателей в динамике не было выявлено (кроме показателя АЧТВ) – табл. 1, 2.

По-видимому, за счет стимуляции функции костного мозга, в сравнении с исходным уровнем, у пациенток возрастало число эритроцитов и тромбоцитов, но достоверно – только в 3-й группе женщин ($p < 0,05$). На этом фоне, при увеличении в сосудистом русле числа клеток крови, у женщин всех трех групп (в большей степени во 2-й и в 3-й группах), было обнаружено снижение, по сравнению с исходным уровнем, показателя гематокрита ($p > 0,05$). Это может свидетельствовать о волеическом (противоотечном) эффекте процедур ФГТ из-за привлечения жидкости в сосудистое русло из интерстиция.

Учитывая, что до 90% всех токсичных веществ в организме располагается в интерстиции [6], можно было

Таблица 1

Показатели клинического анализа крови и коагулограммы при внутриматочной ФГТ ($M \pm m$)

Показатель	До лечения (n = 62)	После лечения		
		1-я группа (n = 20)	2-я группа (n = 22)	3-я группа (n = 20)
Эритроциты $\times 10^{12}$ /л	$3,6 \pm 0,5$	$4,1 \pm 0,5$	$4,0 \pm 0,4$	$4,8 \pm 0,3^*$
Гемоглобин, г/л	$112,1 \pm 2,2$	$123,0 \pm 3,1$	$123,7 \pm 2,1$	$132,1 \pm 3,2^*$
Лейкоциты $\times 10^9$ /л	$10,1 \pm 1,6$	$8,2 \pm 2,2$	$6,4 \pm 0,8^*$	$8,1 \pm 2,1$
ЛИИ, усл.ед.	$2,3 \pm 0,2$	$2,0 \pm 0,2$	$1,5 \pm 0,2^*$	$1,9 \pm 0,1$
Тромбоциты $\times 10^9$ /л	$186,3 \pm 6,0$	$198,7 \pm 6,4$	$198,8 \pm 6,3$	$218,9 \pm 5,3^*$
Гематокрит, л/л	$0,41 \pm 0,04$	$0,39 \pm 0,04$	$0,38 \pm 0,02$	$0,38 \pm 0,01$
Время свертывания крови, мин.	$6,6 \pm 0,6$	$6,6 \pm 1,0$	$8,8 \pm 0,9^*$	$7,9 \pm 1,1$
АЧТВ, с	$31,4 \pm 1,1$	$36,3 \pm 1,3^*$	$37,5 \pm 2,2^*$	$35,6 \pm 1,1^*$
ПИ, %	$92,1 \pm 1,9$	$97,6 \pm 2,2$	$90,1 \pm 1,6$	$90,2 \pm 2,3$
Фибриноген, г/л	$1,8 \pm 0,2$	$2,1 \pm 0,2$	$2,4 \pm 0,1^*$	$2,2 \pm 0,1$
МНО, ед	$1,5 \pm 0,2$	$1,89 \pm 0,1$	$2,4 \pm 0,2^*$	$1,9 \pm 0,1$

Примечания: 1. Исходно показатели в группах достоверно не отличались – объединены; 2. * – достоверность различия показателей при контрольном исследовании в конце лечения по сравнению с исходными данными – $p < 0,05$

Таблица 2

Показатели агрегатограммы тромбоцитов (индуктор АДФ) до и после внутриматочной ФГТ (М±м)

Показатель	Исходное значение (n = 62)	После курса лечения		
		1 группа (n = 20)	2 группа (n = 22)	3 группа (n = 20)
ЛП, сек.	12,80 ± 1,04	14,40 ± 1,20	15,60 ± 1,27	18,67 ± 1,83*
МА 1, %	41,62 ± 3,28	36,13 ± 3,56	34,86 ± 3,78	26,31 ± 3,00*
Скорость агрегации на 30-й секунде 1, % /мин.	31,05 ± 2,10	27,91 ± 2,58	26,19 ± 2,87*	22,85 ± 3,02*
МА 2, %	18,22 ± 2,23	14,08 ± 1,77	12,24 ± 2,03	9,56 ± 1,75*
Скорость агрегации на 30-й секунде 2, % /мин.	13,31 ± 1,83	9,55 ± 0,87	9,63 ± 1,17	7,67 ± 1,55*

Примечания: 1. Исходно показатели в группах достоверно не отличались – объединены; 2. * – различия данных после курса лечения в сравнении с исходными значениями достоверны ($p < 0,05$).

предполагать, что привлечение воды в сосудистое русло сопровождается поступлением в кровоток и эндогенных токсичных веществ, поддерживающих в организме воспалительную реакцию [7, 8]. Эти вещества затем с током крови доставляются в системы детоксикации, где обезвреживаются и выводятся из организма с купированием воспалительной реакции [9-11].

Во всех трех группах у женщин после курса лечения было отмечено снижение, по сравнению с исходным, числа лейкоцитов в крови и расчетного показателя лейкоцитарного индекса интоксикации по Я.Я. Кальф-Калифу [11], но достоверно и в большей степени – лишь во 2-й группе женщин ($p < 0,05$). В любом случае это косвенно свидетельствует об улучшении процессов микроциркуляции при ФГТ.

В целом, по данным изменений исследуемых показателей, нормоволемический (противоотечный), противовоспалительный, детоксикационный эффекты были наиболее выраженными у пациенток 2-й группы, получавших ФГТ в режиме «II». Противоанемический эффект в большей степени был выявлен в 3-й группе больных.

Исходно патологических изменений показателей коагулограммы у пациенток с хроническим эндометритом не было, лишь значение времени свертывания крови и МНО свидетельствовали о некотором повышении гемостатического потенциала крови (табл. 1). После сеансов фототерапии во всех группах наблюдения зарегистрирована нормализация гемостатического потенциала крови, корригирующий эффект при этом был более выражен у пациенток второй группы.

Состояние первичного гемостаза оценивали по индуцированной агрегации тромбоцитов (табл. 2). Из данных таблицы видно, что во всех группах у пациенток удлинялся латентный период (ЛП), когда ответ на поступление индуктора агрегации наступал позже соответственно на 1,6 с, на 2,8 с и на 5,87 с. При этом, что концентрация индуктора оставалась неизменной.

Кроме того, максимальная амплитуда (МА) первой и второй волны, как и скорость агрегации тромбоцитов, уменьшались при всех режимах ОИ, но достоверно ($p < 0,05-0,001$) – лишь при «III» режиме ФГТ.

Полученные данные позволяют говорить о том, что при внутриматочной ФГТ у больных хроническим эндометритом развивается тенденция к снижению агрегационной активности тромбоцитов. По нашему мнению, это может быть связано с действием ОИ на рецепторы цитоплазматических мембран кровяных пластинок.

Клинические симптомы заболевания (тянущие боли внизу живота, гнойные выделения из половых путей, общее недомогание) к концу курса лечения у пациенток получавших внутриматочную фотомодификацию крови в режиме «I», были купированы у 4 (20%) больных. У женщин, получавших внутриматочную фотомодификацию крови в режиме «II» и «III», клиническое улучшение было отмечено у 14 (63,6%) и у 11 (55%) соответственно.

Обсуждение

Проведенные исследования свидетельствуют о том, что у больных с хроническим эндометритом при внутриматочной ФГТ все ее режимы положительно воздействуют на изученные показатели гомеостаза, но при длине волны 40 мВТ (1 группа) изменения в показателях крови были наименее выражены. Во группе пациенток (ОИ плотностью 50 мВТ) выявлены наиболее значимые противоотечный, детоксикационный, противовоспалительный эффекты при одновременном улучшении функции плазменного звена системы гемостаза. В 3-й группе женщин (ОИ мощностью 30 мВТ), в динамике обнаружено более значительное увеличение числа тромбоцитов (как и эритроцитов) при одновременном снижении их агрегационной способности.

По-видимому, указанными особенностями воздействия ФГТ на организм обусловлен и наиболее частый клинический эффект у пациенток 2-й группы.

Выводы

1. Внутриматочная ФГТ с помощью отечественного аппарата ОВК-03 (облучатель волоконный кварцевый) является патогенетическим средством лечения при хроническом эндометрите.

2. В комплексный курс лечения больных более предпочтительно включение ФГТ в режиме «II».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ветров В.В., Барышев Б.А. Эфферентная терапия и аутодонорство в гинекологии. – СПб: Изд. «Лейла». 2005 – 175 с.
2. Friedmann H., Lubart R., Laulich I., Rochking S. A possible explanation of laser-induced stimulation and damage of cell cultures // Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology. – 1991. – Vol. 11, № 1. – P. 87–91.

3. Федорова Т.А., Москвин С.В., Аполихина И.А. Лазерная терапия в акушерстве и гинекологии. – М. – Тверь: ООО «Изд-во «Триада», 2009. – 352 с.

3. Марченко А.В., Дуткевич И.Г. Аппаратура и методики фототерапии. – СПб.: Изд. дом СПбМАПО. 2005 – 73 с.

4. Дуткевич И.Г., Марченко А.В., Снопов С.А. Экстракорпоральная фототерапия. – СПб.: Наука, 2006. – 400 с.

5. Воинов В.А. Эфферентная терапия. Мембранный плазмаферез. Изд. 5-е перераб. и дополн. – М.: ОАО «Новости», 2010. – 366 с.

6. Козинец Г.И., Высоцкий В.В., Погорелов В.М. и др. Кровь и инфекция. – М.: Триада-фарм, 2001. – 456 с.

7. Эфферентная терапия / Под ред. Костюченко А.А. - СПб.: ООО «Изд-во Фолиант». – 2000. – 432 с.

8. Шабалов Н.П., Иванов Д.О. Сепсис новорожденных / В учебнике Н.П.Шабалова «Неонатология», том 2, Москва, «МЕДпресс-информ», 6 издание, 2006, стр 7 – 44.

9. Иванов Д.О., Петрова Н.А., Евтюков Г.М. Вещества низкой и средней молекулярной массы при эндогенной интоксикации у новорожденных // Сборник научных трудов детской инфекционной больницы № 5 им. Н.Ф. Филатова. – СПб., 2002. – С. 60–64.

10. Иванов Д.О., Евтюков Г.М. Значение определения веществ низко и среднемолекулярной массы в оценке эндотоксикоза у реанимационных новорожденных больных // Сборник научных трудов посвященный 25-летию ДГБ № 1 «Опыт лечения детей в многопрофильной детской больнице», СПб., 2002. С. 19–21

11. Кальф-Калиф Я.Я. О «лейкоцитарном индексе интоксикации» и его практическом значении // Врач. Дело. – 1941. – № 1. – С. 31–36.

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЭФФЕРЕНТНОЙ ТЕРАПИИ У БЕРЕМЕННЫХ С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ (12-летний опыт)

В.В. Ветров¹, Т.А. Дудниченко², В.Е. Васильев¹, Ю.С. Иванова¹, К.А. Марченко², И.В. Пьянова¹

¹ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития России, Санкт-Петербург, Россия

²ГОУ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Ветров Владимир Васильевич – доктор медицинских наук, старший научный сотрудник Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А.Алмазова» Минздравсоцразвития РФ; **Дудниченко Татьяна Александровна** – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии с курсом репродуктологии ГОУ СЗГМУ им. И.И.Мечникова; **Васильев Владимир Егорович** – кандидат медицинских наук, заведующий НИЛ Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А.Алмазова» Минздравсоцразвития РФ; **Иванова Юлия Сергеевна** – научный сотрудник института Перинатологии и Педиатрии ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А.Алмазова» Минздравсоцразвития РФ; **Марченко Карина Александровна** – ассистент кафедры акушерства и гинекологии №1 ГОУ СЗГМУ им. И.И.Мечникова; **Пьянова Ирина Вениаминовна** – научный сотрудник ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А.Алмазова» Минздравсоцразвития РФ.

Контактная информация: ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития России, Институт перинатологии и педиатрии, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341. Тел.: +7 (812) 272-89-69. E-mail: Vetrovplasma@mail.ru (Ветров Владимир Васильевич).

Резюме.

В 1998–2009 гг. в комплексный курс лечения включали методы эфферентной терапии (плазмаферез, гемо-, плазмасорбция в сочетании с фотомодификацией крови) у 1631 беременных с преэклампсией различной степени тяжести. Отмечено положительное влияние избирательной эфферентной терапии на лечебный процесс у беременных. В результате за 12 лет в учреждении средние показатели перинатальной и материнской смертности существенно улучшились.

Ключевые слова: беременная, преэклампсия, плазмаферез, эфферентная терапия.

THE RESULTS USED OF THE EFFERENT THERAPY BY PREGNANT WOMEN WITH PREECLAMPSIA (12-years experience of the work)

V.V. Vetrov¹, T.A. Dudnichenko², V.E. Vasiliev¹, U.S. Ivanova¹, K.A. Marchenko², I.V. Pyanova¹

¹Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, Saint-Petersburg, Russia

²Northwest State Mechnikov Medical University, Saint-Petersburg, Russia

Corresponding author: Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, Institute of perinatology and pediatrics, 2 Akkuratova st., St Petersburg, Russia, 197341. Tel.: +7 (812) 272-89-69. E-mail: vetrovplasma@mail.ru (Vladimir V. Vetrov – MD, senior researcher of Institute of perinatology and pediatrics of Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre).

Abstract

In 1998–2009 years in complex cours of therapy the methods efferents therapy (plasmapheresis, hemo-, plasmosorption in combination with photomodification of blood) about 1631 pregnant with gestosis of different degree burden are including. It was discovery the positive effects of chosen methods efferent therapy on process of treatment by women in pregnancy. In result across 12 years in Maternity House the average of figures registration of inflammatory perinatal and maternal mortality are improvment

Key words: pregnancy, preeclampsia, plasmapheresis, efferens therapy

Введение

Согласно приказам Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации № 267 от 10 апреля 2006г. «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным с гипертензией со значительной протеинурией, вызванной беременностью» и № 1248 н от 31 декабря 2010 г. «О порядке формирования и утверждения государственного задания на оказание в 2011 году высокотехнологичной медицинской помощи гражданам РФ за счет бюджетных ассигнований Федерального бюджета», методики плазмафереза (ПА), ультрафиолетового облучения крови (УФОК) и гемосорбции (ГС) отнесены к высокотехнологичным медицинским технологиям и рекомендуются для применения у беременных и у родильниц с преэклампсией. Основываются эти приказы на данных многочисленных исследований отечественных и зарубежных авторов о наличии эндогенной интоксикации (ЭИ) при преэклампсии и высокой эффективности аферезно – сорбционных и фотомодификационных методов лечения при этом осложнении. Однако, рекомендаций об особенностях проведения указанных методик, частности, наиболее широко применяемого на практике метода ПА, в приказах нет, а данные литературы разноречивы.

Десять лет назад предлагалось назначать ПА лишь «при отсутствии эффекта от медикаментозной терапии, при рецидивировании клиники преэклампсии («высокая артериальная гипертензия, выраженный отечный синдром, протеинурия, не поддающаяся медикаментозной коррекции») [1]. В методических указаниях по преэклампсии от 2000 г. предписывалось проведение ПА только при тяжелой форме болезни и не позднее 34 недель беременности [2].

В национальном руководстве по акушерству от 2007 года в главе, посвященной преэклампсии, об эндотоксикозе и методах ЭТ при этой патологии вообще не упоминается. Любопытно, что редакторами издания выступают и авторы цитируемых выше публикаций [3].

Таким образом, де-юре, согласно приказа Минздравсоцразвития РФ, наличие эндотоксикоза и необходимость проведения детоксикационной терапии у беременных и у родильниц с преэклампсией в Российской Федерации признаны, а де-факто, согласно национального руководства по акушерству, – нет. Вместе с тем, преэклампсия остается ведущей причиной высокой заболеваемости, инвалидизации и смертности женщин [4].

Учитывая изложенное, целью исследования было проведение анализа собственных результатов использования комплексной ЭТ у беременных с преэклампсией.

Материалы и методы исследования

За 1998-2009 гг. в кабинете ЭТ родильного дома № 10 Санкт-Петербурга пролечено 8458 больных с различной патологией (преэклампсия, пиелонефрит, резус-иммунизация, воспалительные осложнения после родов и пр.), из них было 5770 беременных и 2688 – родильниц.

За эти же годы в учреждении на дородовом отделении лечились 22.680 беременных, всего было принято 39640 родов. Таким образом, от общего числа женщин стационара 25,4% беременных и 6,8% родильниц получали методы ЭТ.

Этим пациенткам в курс комплексной традиционной терапии избирательно включали и методы ЭТ, которые выполняли с помощью отечественного оборудования (центрифуга РС-6, аппараты «Гемос», «Изоolda»). Всего было выполнено 18638 основных операций ЭТ (ПА, плазмо-, гемосорбция) в сочетании с ультрафиолетовым облучением аутокрови (УФОК), в том числе беременным – 13740, родильницам – 4898. Подробное описание методик представлено нами в отдельной работе [5].

Беременных с преэклампсией было 1631 из числа всех 5770 (28,3%) женщин дородового отделения, получавших ЭТ (табл. 1). Как, правило, это были наиболее тяжелые больные стационара, которые при беременности на курс получили в среднем по 2,5 процедур ЭТ. У 149 из этих 1631 (9,1%) женщин и после родов проводили по 1-2 сеанса центрифужного ПА с УФО крови в целях лечения преэклампсии, присоединившихся воспалительных осложнений, аллергии.

Средний возраст беременных с преэклампсией был 26,5 лет, преобладали первобеременные. В анамнезе у всех пациенток отмечены те или иные экстрагенитальные заболевания (колит, холецистит и пр.), у каждой второй женщины был отягощенный по инфекционным заболеваниям акушерско-гинекологический анамнез. При настоящей беременности у пациенток с преэклампсией в каждом шестом случае отмечали угрозу невынашивания,

Таблица 1

Виды основных операций у беременных с преэклампсией

Основные методы эфферентной терапии	Всего больных с преэклампсией (n = 1631)		Итого
	При беременности (1631)	После родов (149)	
Плазмаферез :			
Малообъемный центрифужный	3876 (337)	219	4095
Среднеобъемный мембранный	92	–	92
в т. ч. с плазмасорбцией	92	–	92
Гемосорбция	40	–	40
ИТОГО	4008	219	4227

Примечания: 1. В скобках указано число амбулаторных сеансов ЭТ 102 беременным после выписки из стационара; 2. В 95 % случаях (4015) основные операции сочетали с УФО крови.

в каждом третьем случае – обострение урогенитальных инфекций.

Степень тяжести преэклампсии оценивали в градации Г.М.Савельевой и соавт. (2000) [2]. Среди 1631 беременных, получавших ЭТ, преэклампсия была в легкой форме у 1076 человек (66,0%), средней степени тяжести у 442 женщин (27,1%) и тяжелой степени тяжести у 113 человек (6,9%) форме.

Триада Цангемейстера имела место лишь в каждом десятом случае, моносимптомная форма преэклампсии в виде отеков (чаще) или артериальной гипертензии (АГ) была у каждой второй женщины. В остальных случаях имели место сочетания этих двух симптомов между собой, или с протеинурией. У каждой четвертой (у 387 человек; 23,5%) беременной, в основном при средней и, особенно, при тяжелой степени преэклампсии имела место ЗВУР плода.

Беременные с тяжелой преэклампсией были, как правило, старше 30 лет, у всех было по несколько экстрагенитальных заболеваний и других неблагоприятных факторов (социальная неустроенность, курение и др.). Из них у повторнородящих женщин (67 из 119; 59,3%) в анамнезе были осложнения при предыдущих родах в виде преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты (7), гибели плода (5), послеродовых кровотечений (11) и септических осложнений (7). При данной беременности первые клинические признаки преэклампсии у этих женщин появлялась в сроки 25-30 недель, иногда раньше, по поводу чего 29 из 113 (25,7%) пациенток уже лечилась в стационаре до настоящего поступления в роддом.

К абсолютным противопоказаниям для ЭТ относили агональное состояние больных и наличие кровотечения, к относительным – анемию (гемоглобин ниже 90 г/л) и гипопроотеинемию (общий белок крови ниже 55 г/л) [6].

У беременных с гестозом легкой и средней степени тяжести подготовки к процедурам не проводили. Тяжелым больным перед сеансом ЭТ обязательно выполняли премедикацию с введением внутривенно седуксена 2 мл, а при проявлениях синдрома системного воспалительного ответа, аллергии – 60-90 мг преднизолона.

Из таблицы № 1 видно, что чаще (96,9%) больным с преэклампсией проводили малообъемный центрифужный ПА с эксфузией 350-400 мл плазмы за сеанс. У больных беременных, находившихся в тяжелом состоянии, ЭТ начинали также всегда по возможности рано и в начале курса лечения использовали мембранно-сорбционные технологии. Чаще (92 операции) проводили средне-, большеобъемный мембранный ПА (эксфузия 600-1600 мл плазмы за сеанс) с гемосорбционной очисткой аутоплазмы (гемосорбенты СКН, УВГ-5 и др.; операция плазмосорбция – ПС), возвратом её в сосудистое русло (операция плазмосорбции). У больных беременных, у которых в качестве органа-мишени была печень, терапию начинали с гемосорбции (ГС; 40 женщин). По получении клинически значимого результата, после 1-2 процедур ПС, ГС больных переводили на малообъемный центрифужный ПА. Следует отметить, что в 96,4% случаях основные операции ЭТ сочетали с фотомодификацией крови (УФОК), которую не проводили женщинам с миомой матки, мастопатией.

Всем беременным при последних сеансах ЭТ проводили заготовку 500–600 мл аутоплазмы на роды, которую по показаниям возвращали сразу после родов с целью возмещения кровопотери.

В качестве основных плазмозаменителей при ПА использовали физиологический раствор натрия хлорида, 200 мл 10% раствора глюкозы. У тяжелых больных беременных для плазмозамещения всегда использовали и аутоплазму после ее гемосорбционной модификации. Донорскую СЗП и альбумин в курсе лечения не использовали вообще.

Таким образом, у больных беременных с преэклампсией в компенсированном состоянии организма операции детоксикации осуществляли в виде инфузионно-эфферентной терапии, а в тяжелых случаях – в виде инфузионно-эфферентно-трансфузионной терапии. В последних случаях предпочтение отдавали не коллоидам, донорской СЗП и альбумину, а модифицированной АП.

Обследование беременных с преэклампсией включало термометрию, измерение диуреза, АД, проведение ЭКГ, повторных клинических анализов крови и мочи, проб Зимницкого, Нечипоренко, биохимических исследований крови на остаточный азот, мочевины, креатинин, билирубин, АлАТ, АсАТ, белок и белковые фракции, фибриноген, протромбиновый индекс посевов мочи. Уровень ЭИ организма оценивали по показателям лейкоцитарного индекса интоксикации Я.Я. Кальф-Калиф (1941) [7] и веществ низкой и средней молекулярной массы (ВНиСММ) в плазме крови, определяя их по общепринятой методике на спектрофотометре при длинах волн 254 и 280 нм [8]. Оценку функционального состояния фето-плацентарного комплекса проводили по данным УЗИ, кардиотокографии (КТГ), доплерометрии и амниоскопии.

Результаты

В целом за 12 лет работы кабинета ЭТ общее число неугрожаемых для жизни матери (и плода) осложнений (чаще – озноб) было при 60 из 18638 операций ЭТ, то есть в 0,32% случаях (при преэклампсии – 42 на 6603 операции – 0,64%), что на порядок меньше, чем отмечают другие авторы [9]. Малый процент осложнений при ЭТ можно связать с тем, что выполнялись преимущественно малообъемные процедуры, а в качестве плазмозаменителя не использовали донорскую свежезамороженную плазму и коллоидные растворы.

В ходе лечения с помощью ЭТ у абсолютного большинства беременных женщин имел место положительный эффект: постепенно купировались проявления преэклампсии с улучшением самочувствия, аппетита, настроения, стабилизацией артериального давления, купированием отеочного синдрома, увеличением клубочковой фильтрации, диуреза, и относительной плотности мочи, положительной динамикой по данным клинических, биохимических анализов крови и инструментальных исследований (УЗИ, кардиотокография, доплерометрия) состояния плода.

Не удалось пролонгировать беременность только у семи из 1631 (0,43%) пациенток. Это были женщины с тяжелой преэклампсией, у которых через 5–6 часов пос-

ле сеанса ЭТ наступало клиническое ухудшение. В ряде случаев это, возможно, было обусловлено недостаточной премедикацией перед сеансом ЭТ (повышение АД, 5 случаев), избыточной дополнительной инфузионной терапией кристаллоидами после сеанса ПА (усиление отёчного синдрома, 3 случая), усилением токсемии из-за активного перемещения воды с токсичными веществами из интерстиция в сосудистое русло при одновременном увеличении клубочковой фильтрации в почках с усилением протеинурии (2 случая).

Специальными исследованиями мы показали, что эти эффекты (усиление токсемии по показателям МСМ в плазме крови, увеличение клубочковой фильтрации и потери белка в моче) всегда имеют место при особенно тяжёлой преэклампсии после проведения первых сеансов ГС, ПА и УФОК. При продолжении курса детоксикации снижаются и уровень токсемии, и уровень протеинурии.

В любом случае, эти рикошетные реакции относили к осложнениям ЭТ, все семь женщин были родоразрешены кесаревым сечением через день-два с продолжением ЭТ уже после родов. В остальных 1624 случаях с помощью комплексной, в том числе и ЭТ, беременность пролонгировали на 1–8 недель.

При специальных комплексных исследованиях женщин было обнаружено, что включение в курс комплексного лечения методов ЭТ у беременных с неосложнённой преэклампсией, независимо от степени её тяжести, обладает более выраженным, по сравнению с обычными средствами, детоксикационным, нормоволемическим, противовоспалительным, иммунокорректирующим, противоанемическим эффектами, способствует нормализации функции печени, почек, показателей гемокоагулограмм и фетоплацентарного комплекса. Эти эффекты подтверждены результатами специальных исследований женщин и в целом соответствуют данным литературы [10–12].

В целом главный вывод во всех этих работах состоит в том, что применение методов ЭТ этиопатогенетически обосновано, позволяет купировать клинику преэклампсии, особенно в при легкой и средней по тяжести ее формах, и в конечном итоге – пролонгировать беременность.

Большая часть женщин (1129 из 1631; 69,2%) после курса лечения была родоразрешена в плановом порядке, остальные – выписаны домой и часть из них (102) получали амбулаторно профилактические поддерживающие сеансы ПА и УФОК один раз в две недели до срока родов. При этом ухудшения состояния женщин не было, но отмечено, что у беременных с исходным дефицитом массы тела была «патологическая», до нормы, прибавка массы (без отеков), что, по-видимому, свидетельствовало об улучшении усвоения пищи на фоне нормализации обмена веществ при проведении детоксикации. Роды у всех 102 женщин были срочными и неосложненными.

Обсуждение

Самым объективным критерием эффективности лечения любой патологии у беременных являются исходы гестации для матери и плода.

Всего эти исходы удалось проследить у 1279 человек. Оказалось, что у женщин с преэклампсией, получавших

ЭТ, оперативные роды путем планового кесарева сечения были в каждом втором случае (656 из 1279 человек; 51,3%), то есть, в три раза чаще, чем в среднем по учреждению за эти же годы. Основными показаниями к операции были миопия высокой степени, анатомически узкий таз, тазовое предлежание и пр. в сочетании с преэклампсией. Лишь при тяжелой форме преэклампсии последняя была в качестве основного показания к кесареву сечению.

Нами были отмечены и другие особенности у родоразрешенных женщин, получавших при беременности лечение с помощью ЭТ по поводу преэклампсии.

Во-первых, осложнения как при оперативных, так и при самопроизвольных родах (недоношенность, несвоевременное отхождение вод, патологическая кровопотеря и пр.) встречались в 1,2–1,5 раза реже ($p < 0,05$), чем у аналогичных больных с преэклампсией, не получавших ЭТ.

Во-вторых, несмотря на то, что пациентки с преэклампсией имели высокий риск по развитию инфекции (наличие акушерской и соматической патологии, очагов урогенитальной инфекции, оперативное родоразрешение в 3 раза выше, чем в среднем по учреждению), в целом послеродовой период у больных, получавших при беременности ЭТ, протекал благоприятно. Критического ухудшения функций жизненно важных органов и общего состояния у пациенток не наблюдали ни разу. При этом не тяжелые послеродовые воспалительные осложнения (раневая инфекция, субинволюция матки) у родильниц в стационаре отмечали редко – у 33 из 1631 женщин (2,0%). В среднем по учреждению этот показатель за 12 лет составил 7,2%.

В-третьих, большинство детей родились в удовлетворительном состоянии, перинатальной гибели детей не было. В каждом третьем случае у новорожденных наблюдали дизадаптивные отклонения с компенсацией состояния к 5–7 суткам и со своевременной (на 6–8 сутки жизни) выпиской домой. По состоянию здоровья 148 из 1650 детей (19 двоен; 9,0%) были переведены в детскую больницу (недоношенность, ВУИ и пр.). Трое из этих глубоконедоношенных (масса тела от 670 до 1200 гр.) детей от матерей с длительно текущей тяжелой сочетанной (на фоне пиелонефрита) преэклампсией погибли через 1–12 месяцев жизни.

В-четвертых, большим плюсом ЭТ являлось то, что использование в родах запасенной аутоплазмы позволило свести до минимума применение донорских компонентов. Отдельный анализ показал, что при двукратном увеличении числа родов за 12 лет в стационаре снизилось потребление, в расчете на 1000 родов, донорской эритроцитной массы в 5,1 раза, донорской свежемороженой плазмы – на 40%.

В-пятых, известно, что преэклампсия является одной из основных причин неблагоприятных лечебных показателей родовспомогательных учреждений [13, 14]. В 1997 году, когда в родильном доме не было эфферентной службы, средние показатели перинатальной и материнской смертности соответствовали средним показателям по Санкт-Петербургу. За 1998–2009 гг. в родильном доме № 10, единственном среди других родовспомогательных учреждений Санкт-Петербурга, функционировал кабинет эфферентной терапии. Оказалось, что за эти

годы средние вышеуказанные показатели в учреждении соответственно составили 6,0/1000 и 10,1 на 100.000 живорождённых детей, что соответственно в 1,4 и в 2 раза ниже, чем в среднем по Санкт-Петербургу за эти же годы. При этом подчеркнём, что у беременных с преэклампсией, получавших ЭТ, перинатальной смертности не было вообще, а материнская смертность, была у четырех женщин, страдавших при беременности преэклампсией, но не получавших ЭТ перед родами.

Указанные особенности, отражающие благотворное комплексное влияние детоксикационной терапии при лечении беременных с преэклампсией, совпадают с данными, полученными другими авторами [15–19].

Выводы

1. Избирательная, сочетанная, преимущественно малообъемная ЭТ у беременных с преэклампсией высокоэффективна и безопасна, позволяет значительно улучшить исходы гестации для матери и плода.

2. В целях улучшения основных показателей родовспомогательной службы (перинатальная и материнская заболеваемость и смертность, потребление донорских гемокомпонентов и пр.) в крупных акушерских стационарах необходима организация кабинетов ЭТ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кулаков В.И., Серов В.Н., Абубакирова А.М., Федорова Т.А. Интенсивная терапия в акушерстве и гинекологии (эфферентные методы). – М.: Медицинское информационное агентство, 1998. – 206 с.
2. Савельева Г.М., Кулаков В.И., Серов В.Н. и др. Современные подходы к диагностике, профилактике и лечению гестоза: Метод. указания № 99/80. – М., 2000. – 28 с.
3. Акушерство: национальное руководство. Под ред. Э.К. Айламазян. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 1200 с.
4. Репина М.А. Преэклампсия и материнская смертность. – СПб.: МАЛО, 2005. – 208 с.
5. Ветров В.В. Эфферентная терапия и аутогемодонорство в акушерском стационаре. – СПб., 2008. – 194 с.
6. Федорова Т.А., Рогачевский О.В. Плазмаферез при гестозах беременных / В кн.: Клиническое применение экстракорпоральных методов лечения. Под ред. проф. Н.Н.Калинина. – М., 2006. – 168 с.

7. Кальф-Калиф Я.Я. О «лейкоцитарном индексе интоксикации» и его практическом значении // Врач. дело. – 1941. – № 1. – С. 31–36.

8. Габриэлян Н.И., Дмитриев А.А. Савостьянова О.А. и др. Средние молекулы и уровень эндогенной интоксикации у реанимационных больных // Анест. и реаним. – 1985. – № 1. – С. 36–38.

9. Воинов В.А. Эфферентная терапия. Мембранный плазмаферез. – М.: ОАО «Новости», 2010. – С. 368.

10. Ветров В.В. Гестоз и эфферентная терапия. – СПб., 2000. – 104 с.

11. Чайка В.К., Чермных С.В., Демина Т.Н. Возможности применения эфферентной терапии – 15-летний опыт работы акушерского центра гемокоррекции в университетской клинике // Медико-социальные проблемы семьи. – 2009. – Т.14, № 2. – С. 4.

12. Буранова Ф.Б. Особенности реологических свойств крови у беременных с плацентарной недостаточностью после экстракорпорального оплодотворения // Мат. XI Всеросс. науч. форума «Мать и дитя». – М., 2010. – С. 34–35.

13. Иванов Д.О., Петренко Ю.В. Современные аспекты организации неонатальной помощи. СПб, изд. «Н-Л», 2011, 464 с.

14. Иванов Д.О., Евтюков Г.М. Интенсивная терапия и транспортировка новорожденных детей (2 издание, расширенное и дополненное) // «Человек», Санкт-Петербург, 2009, 612 с.

15. Иванов Д.О., Евтюков Г.М. Значение определения веществ низко и среднемoleкулярной массы в оценке эндотоксикоза у реанимационных новорожденных больных / Сборник научных трудов посвященный 25-летию ДГБ № 1 «Опыт лечения детей в многопрофильной детской больнице». – СПб., 2002. – С. 19–21.

16. Ерофеев Е.Н. Оценка эффективности карбогемосорбции в профилактике тяжелых форм гестоза: Автореф. Дисс. Канд. Мед. Наук. – Екатеринбург, 2009. – 23 с.

17. Мазепкина И.Н., Газаян М.Г., Анталева Е.Н. Дифференцированный подход к лечению беременных с внутриутробным инфицированием / Мат. XI Всеросс. науч. форума «Мать и дитя». – М., 2010. – С. 131–132.

18. William J., Watson M.D., Vern L. et al. Plasmapheresis during pregnancy. Review // Obstetrics Gynecoljgy. – 1990. – Vol. 76. – № 3, Part 1.

19. Ertorer V.T., Guvenc B., Haydardedeoglu D., Tekinturhan. A case report of the Filtration System. A Safe and Effective Method for low density Apheresis During Pregnancy // Ther. Apheresis and Dialysis. – 2008. – Vol. 12, Issue 5. – P. 396-400.

ЭМБОЛИЗАЦИЯ МАТОЧНЫХ АРТЕРИЙ КАК МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ ЛЕЙОМИОМЫ МАТКИ. ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ

С.А. Сосин, И.Е. Зазерская

*ФГБУ «Федеральный Центр сердца крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития России,
Санкт-Петербург, Россия.*

Сосин Сергей Андреевич – научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории репродукции и здоровья женщины научно-исследовательского института перинатологии и педиатрии ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А.Алмазова»; **Зазерская Ирина Евгеньевна** – доктор медицинских наук, заместитель директора научно-исследовательского института перинатологии и педиатрии по научной работе, заведующая научно-исследовательской лабораторией репродукции и здоровья женщины научно-исследовательского института перинатологии и педиатрии ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А.Алмазова».

Контактная информация: ФГБУ «Федеральный центр сердца крови и эндокринологии им. В.А.Алмазова Минздравсоцразвития РФ», ул.Акуратова д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341. E-mail sunlife@yandex.ru (Сосин Сергей Андреевич), zazera@mail.ru (Зазерская Ирина Евгеньевна).

Резюме.

В настоящем обзоре суммированы современные данные о методике постоянной эмболизации маточных артерий для лечения лейомиомы матки, проведен обзор результатов лечения и безопасности использования данного метода. Особое внимание уделено вопросу влияния эмболизации маточных артерий на функцию яичников и целесообразность использования метода у пациенток раннего и среднего репродуктивного возраста.

Ключевые слова: Эмболизация маточных артерий, лейомиома матки, функция яичников

UTERINE ARTERY EMBOLIZATION FOR TREATMENT OF UTERINE LEYOMIOMA. EFFECTIVENESS AND SAFETY CONCERNS

S.A. Sosin, I.E. Zazerskaya

Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, Saint-Petersburg, Russia.

Corresponding author: Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, 2 Akkuratova st., Saint-Petersburg, Russia, 197341. E-mail sunlife@yandex.ru (Sergei A. Sosin – Researcher, Research Laboratory of Reproduction and Women's Institute of Perinatology and Pediatrics, Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre).

Abstract:

In the present review modern data on uterine artery embolization for treatment of uterine fibroid is summarized. Treatment outcomes and safety concerns are discussed. The special attention is turned on impact of uterine artery embolization on ovarian function and acceptability of this method of treatment in patients of young reproductive age.

Key words: Uterine artery embolization, uterine fibroid, ovarian function.

Статья поступила в редакцию: 24.10.2011, принята к печати 15.11.2011.

Лейомиома матки является одной из наиболее распространенных доброкачественных опухолей органов малого таза у женщин. До 20% женщин старше 35 лет и до 40% женщин старше 50 лет имеют данное заболевание [1]. Лейомиома может приводить к метrorрагиям, дисменорее, вызывать тазовые боли. По мере увеличения лейомиомы в размере так же могут наблюдаться нарушения функции соседних органов – запоры, дизурические явления и т.д.

До недавнего времени лечение симптомных лейомиом осуществлялось преимущественно хирургическими методами: консервативная миомэктомия (лапароскопи-

ческая или открытая) и гистерэктомия. Однако, как и все хирургические вмешательства данные операции сопряжены с риском развития периоперационных осложнений и кроме того приводят к образованию спаек в малом тазу, в связи с чем не прекращается поиск альтернативных методов лечения данного заболевания.

В последнее время в качестве альтернативы хирургическому лечению лейомиомы стал широко применяться метод эмболизации маточных артерий (ЭМА). Данный метод был впервые использован в 70-х годах для остановки послеродового кровотечения [2]. Однако в то время он не получил значительного распространения.

Как метод лечения лейомиомы он был впервые предложен в 1995 г/ французскими хирургами [3]. Методика выполнения эмболизации маточных артерий описана многими авторами и в настоящее время является хорошо отработанной [4–6]. Наиболее распространенным в настоящее время является материал – поливинилалкоголь (ПВА). Гистологически, частицы ПВА оседают на стенках сосудов, вызывая замедление внутрисосудистого кровотока. В результате это приводит к формированию внутрисосудистого тромбоза, местной воспалительной реакции и фокальному некрозу сосудистой стенки.

Частицы ПВА не подвержены биодegradации и являются постоянным эмболизирующим агентом. При формировании постоянной окклюзии происходит организация тромба, исчезновение воспалительного инфильтрата и врастание соединительной ткани в эмболизирующие частицы, что в дальнейшем приводит к фиброзу. Однако существует вероятность реканализации и восстановления кровотока в данном сосуде, что может обуславливать неэффективность ЭМА в ряде случаев.

Вопрос о размере частиц ПВА, которые целесообразно использовать при проведении ЭМА остается дискуссионным. В настоящее время применяются частицы от 300 до 900 мкм в диаметре. При этом меньший размер частиц предпочтительнее с позиций эффективности ЭМА, поскольку обеспечивает окклюзию наиболее мелких сосудистых ветвей, питающих миоматозные узлы, в то время как частицы большего размера снижают риск попадания эмболизирующего агента в бассейн яичниковой артерии и последующего снижения функции яичников [7].

На данный момент проведено большое количество крупных исследований в которых изучалась безопасность и эффективность метода ЭМА (Spies, et al., 2001/2005; Goodwin, et al., 2001; Razavi, et al., 2003; Mara, et al., 2005; Scheurig, et al., 2006; Edwards, et al., 2007; Dutton, et al., 2007; Mara, et al., 2008).

Так в длительном рандомизированном исследовании проведенном Hehenkamp, et al, сравнивались отдаленные результаты ЭМА и гистерэктомии (EMMY trial) [8]. Пятилетние результаты этого исследования включавшего 177 пациенток, показали, что у 23 из 81 пациентки после проведенной ЭМА потребовалось выполнение гистерэктомии (28.4%) ввиду недостаточного регресса клинических симптомов [9]. У всех остальных пациенток отмечалось значительное улучшение качества жизни и регресс клинических симптомов в течение 5 лет наблюдения.

В Великобритании было проведено мультицентровое исследование HOPEFUL [10], в котором так же проводилось сравнение результатов лечения миомы матки методами ЭМА и гистерэктомии. В исследовании приняли участие 1099 пациенток. Из них 459 женщин подверглись гистерэктомии, а 649 пациенткам была проведена постоянная ЭМА. Средняя продолжительность наблюдения в послеоперационном периоде составила 8,6 лет для группы гистерэктомии и 4,6 лет для группы ЭМА. В этом исследовании 85% женщин отметили исчезновение беспокоящих их симптомов против 95% после гистерэктомии. 23% пациенток после ЭМА потребовалось лечение миомы матки в дальнейшем.

В исследовании Gabriel-Cox et al, изучались 5-и летние исходы после ЭМА у 562 женщин. Частота потребовавшейся после выполнения ЭМА гистерэктомии соста-

вила 19,7%. Однако у части пациенток была выполнена односторонняя ЭМА, и у таких пациенток необходимость последующей гистерэктомии возросла до 39,2%. По данным исследователей это был единственный предиктор последующей гистерэктомии [11].

Наиболее крупномасштабное мультицентровое исследование на сегодняшний день было проведено Goodwin S.C., Spies J.B., Worthington-Kirsch R. и включало 2112 пациенток с симптомной лейомиомой матки, из которых 1278 завершили исследование [12]. В данном исследовании изучалось качество жизни пациенток после проведенной ЭМА. Было отмечено значительное стойкое повышение качества жизни. При этом повторная гистерэктомия, миомэктомия и повторная ЭМА потребовалась лишь у 9.79%, 2.82%, and 1.83% пациентов соответственно.

Сама процедура ЭМА представляется достаточно безопасной. В проведенном исследовании Goodwin et al. сообщают о совокупной частоте серьезных осложнений, таких как эмболия, инфекционные осложнения, некроз матки, не превышающей 4 %. Частота «малых осложнений», т.е. не потребовавших увеличения времени нахождения в стационаре или повторной госпитализации не превышает 23% [4].

Обобщая все вышесказанное можно сделать заключение о том, что ЭМА является относительно безопасным и эффективным методом лечения симптомной миомы матки. Исчезновение симптомов лейомиомы отмечается в 80-95% случаев, что является хорошим результатом и дает веские основания расценивать метод ЭМА как полноценную альтернативу хирургическому лечению [13]. На настоящий момент нет разработанных факторов, способных предсказать низкую эффективность метода у ряда пациенток (не более 10 %) и необходимость выполнения в дальнейшем хирургического вмешательства. Однако, принимая во внимание существенно более низкие риски операции ЭМА по сравнению с хирургическими методами лечения, данный метод может широко применяться у большей части пациенток с симптомной лейомиомой матки.

До настоящего времени не вполне изучен так же и вопрос о влиянии эмболизации маточных артерий на функцию яичников, что значительно ограничивает применение данного метода у пациенток младшего и среднего репродуктивного возраста.

Так, например, в вышеупомянутом исследовании EMMY Hehenkamp и соавторы сравнивали изменение уровня фолликулстимулирующего гормона и антимюллерова гормона у женщин после гистерэктомии и ЭМА и пришли к выводам, что не наблюдалось значимых различий между группами в снижении овариального резерва в послеоперационном периоде. Наступление менопаузы наблюдалось в обеих группах раньше, чем у женщин, не подвергавшихся хирургическому лечению [14]. Стоит обратить внимание на то, что в исследуемую группу входили пациентки пременопаузального и старшего репродуктивного возраста.

На сегодняшний день существуют исследования ряда авторов, показывающие другие результаты [16, 17, 19, 20]. В исследовании James B. Spies проводилось обследование 63 пациенток, подвергшихся ЭМА для лечения лейомиомы. В этом исследовании определялся уровень ФСГ до и после выполнения эмболизации. Не было получено достоверных различий в уровне ФСГ у пациенток одной возрастной группы. У части пациен-

ток было отмечено стойкое повышение уровня ФСГ, но при этом все эти пациентки оказались старше 45 лет [15].

В исследовании, проведенном A Prollius et al., оценивалась функция яичников у 29 пациенток. Авторы получили снижение функции яичников у 7% женщин младше 40 лет и у 10% старше 40, отметив при этом, что у исследуемых женщин меньше 40 лет имелось изначальное снижение функции яичников [16].

Снижение функции яичников после ЭМА связано, по всей видимости, с попаданием эмболов в бассейн яичниковых артерий через коллатерали между маточной и яичниковой артериями, что приводит к временному снижению кровоснабжения яичников [17]. По данным авторов риск преждевременного наступления менопаузы составляет 1-3 % у женщин моложе 45 лет и возрастает до 15-20% в более позднем возрасте [18].

В исследованиях отечественных авторов С.А. Капранов и соавт. ни в одном наблюдении не обнаружили признаков стойкой аменореи после ЭМА [19]. Авторы объясняли это использованием определенных технических приемов и модификаций методики, заключавшихся в селективной эмболизации ветвей яичниковых артерий при помощи микрокатетеров.

В исследовании, выполненном Mara et al. проводилось сравнение функции яичников после консервативной миомэктомии и ЭМА [20]. Все пациентки, включенные в исследование были моложе 40 лет и имели исходный уровень ФСГ < 30 МЕ/л. В обеих группах не было выявлено разницы между эффективностью лечения, уровнями ФСГ и необходимостью выполнения повторной операции. Необходимо отметить, что в проведенном исследовании был использован эмболизирующие частицы > 500 мкм в диаметре и исследователи отказывались от выполнения процедуры при выявлении выраженных маточно-яичниковых анастомозов при аортографии.

Несмотря на значительное количество проведенных исследований, в настоящее время по-прежнему остается неясным вопрос о сохранности функции яичников после эмболизации маточных артерий. Представляется, что функция яичников после ЭМА может нарушаться в том случае если она была скомпрометирована до выполнения процедуры. Необходимы дальнейшие крупномасштабные исследования по этому вопросу. Так же, вероятно, необходимо пересмотреть и дополнить технику выполнения процедуры ЭМА, которая должна быть направлена на предотвращение попадания эмболизирующих частиц в бассейн яичниковой артерии.

Таким образом, метод ЭМА в гинекологической практике получает все большее распространение, что обусловлено как достаточно высокой эффективностью и безопасностью метода, так и относительной простотой его выполнения и удовлетворенность самих пациенток результатами лечения. Ограниченность распространения метода ЭМА обусловлена недостатком научных данных по ряду вопросов, связанных прежде всего с его безопасностью в раннем репродуктивном возрасте, в связи с чем требуются более детальные исследования, освещающие данный вопрос.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Aebi T.C., Dantas S. Uterine Leiomyomas. In: Bope E.T., Rabel R.E., Kellerman R. ed. Conn's Current Therapy 2010. 1st ed. – Philadelphia, PA: WB Saunders Company, 2009. – 880 p.
2. Heaston D.K., Mineau D.E., Brown B.J., Miller F.J. Transcatheter arterial embolization for control of persistent massive uterine hemorrhage after bilateral surgical hypogastric artery ligation // AJR Am. J. Roentgenol. – 1979. – № 133. – P. 152–154.
3. Ravina J.H., Herbreteau D., Ciraru-Vigneron N. et al. Arterial embolisation to treat uterine myomata // Lancet. – 1995. – № 346. – P. 671–672.
4. Goodwin S.C., Bonilla S.C., Sacks D. et al. Reporting standards for uterine artery embolization for the treatment of uterine leiomyomata // J. Vasc. Interv. Radiol. – 2003. – № 14. – P. 467–476.
5. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin. Alternatives to hysterectomy in the management of leiomyomas // Obstet Gynecol. – 2008. – № 112. – P. 387–400.
6. Society of Interventional Radiology (SIR). Reporting standards for uterine artery embolization for the treatment of uterine leiomyomata // [Электронный ресурс]. URL: <http://www.sirweb.org/clinical/cpg/S467.pdf>.
7. Pelage J.P., Le Dref O., Beregi J.P. et al. Limited uterine artery embolization with tris-acryl gelatin microspheres for uterine fibroids // J. Vasc. Interv. Radiol. – 2003. – № 14. – P. 15–20.
8. Van der Kooij S.M., Hehenkamp W.J., Volkers N.A. et al. Uterine artery embolization vs hysterectomy in the treatment of symptomatic uterine fibroids: 5-year outcome from the randomized EMMY trial // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2010. – Vol. 203, № 2. – P. 105–113.
9. Van der Kooij S.M., Bipat S., Hehenkamp W.J. et al. Uterine artery embolization versus surgery in the treatment of symptomatic fibroids: a systematic review and metaanalysis // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2011. – Vol. 205, № 4. – P. 1–18.
10. Hirst A., Dutton S., Wu O. et al. A multi-centre retrospective cohort study comparing the efficacy, safety and cost-effectiveness of hysterectomy and uterine artery embolisation for the treatment of symptomatic uterine fibroids. The HOPEFUL study // Health Technol. Assess. – 2008. – Vol. 12, № 5. – P. 1–248.
11. Gabriel-Cox K., Jacobson G.F., Armstrong M.A. et al. Predictors of hysterectomy after uterine artery embolization for leiomyoma // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2007. – Vol. 196, № 6. – P. 1–6.
12. Goodwin S.C., Spies J.B., Worthington-Kirsch R. et al. Fibroid Registry for Outcomes Data (FIBROID) Registry Steering Committee and Core Site Investigators. Uterine artery embolization for treatment of leiomyomata: long-term outcomes from the FIBROID Registry // Obstet. Gynecol. – 2008. – Vol. 111, № 1. – P. 22–33.
13. Moss J.G., Cooper K.G., Khaund A. et al. Randomised comparison of uterine artery embolisation (UAE) with surgical treatment in patients with symptomatic uterine fibroids (REST trial): 5-year results // BJOG. – 2011. – Vol. 118, № 8. – P. 936–944.
14. Hehenkamp W.J., Volkers N.A., Broekmans F.J. et al. Loss of ovarian reserve after uterine artery embolization: a randomized comparison with hysterectomy // Hum. Reprod. – 2007. – Vol. 22, № 7. – P. 1996–2005.
15. Spies J.B., Roth A.R., Gonsalves S.M., Murphy-Skrzyniarz K.M. Ovarian function after uterine artery embolization for leiomyomata: assessment with use of serum follicle stimulating hormone assay // J. Vasc. Interv. Radiol. – 2001. – Vol. 12, № 4. – P. 437–442.
16. Prollius A., Viljoen A., du Plessis A. et al. Ovarian function after uterine artery embolisation // SAJOG. – 2009. – Vol. 15, № 1. – P. 34–36.
17. Tulandi T. Reproductive issues in women with uterine leiomyomas // [Электронный ресурс]. URL: <http://www.uptodate.com/> (Retrieved September 22, 2009).
18. Strinic T., Maskovic J., Cambi Sapunar L. et al. Uterine Artery Embolization as Nonsurgical Treatment of Uterine Myomas // Obstet. Gynecol. – Vol. 2011. – Article ID 489281/ [Электронный ресурс]. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC323639/>.
19. Капранов С.А., Бреусенко В.Г., Курцер М.А. и др. Эмболизация маточных артерий в лечении миомы матки: мифы и реальность // Международный журнал интервенционной кардионеврологии. – 2008. – № 14. – С. 48.
20. Mara M., Maskova J., Fucikova Z. et al. Midterm clinical and first reproductive results of a randomized controlled trial comparing uterine fibroid embolization and myomectomy // Cardiovasc. Intervent. Radiol. – 2008. – Vol. 31, № 1. – P. 73–85.

РОЛЬ ФАКТОРОВ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ НАРУЖНОГО ГЕНИТАЛЬНОГО ЭНДОМЕТРИОЗА

Н.Г. Солодовникова¹, Д.А. Ниаури²

¹ФГБУ «Федеральный Центр сердца крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития России,
Санкт-Петербург, Россия

²Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

Солодовникова Нелли Григорьевна – кандидат медицинских наук, научный сотрудник НИЛ репродукции и здоровья женщин НИИ перинатологии и педиатрии ФЦСКЭ им. В.А.Алмазова; **Ниаури Дарико Александровна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии медицинского факультета СПбГУ.

Контактная информация: ФГУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А.Алмазова Минздравсоцразвития России», НИИ перинатологии и педиатрии, ул. Аккуратова, д. 2, Ст-Петербург, Россия, 197341. Тел.: +7 (812) 342-1691. E-mail: Nsolodovnikova75@mail.ru (Солодовникова Нелли Григорьевна).

Резюме.

В статье представлен обзор современных представлений о роли компонентов иммунной системы в развитии наружного генитального эндометриоза. В механизмах имплантации эндометриальных клеток и последующем формировании эндометриоидного очага в перитонеальной полости принимают участие иммунокомпетентные клетки и некоторые цитокины. Нарушение цитокинового баланса, активация ангиогенеза создают благоприятные условия для развития заболевания.

Ключевые слова: эндометриоз, цитокины, ростовые факторы, макрофаги.

THE ROLE OF IMMUNE SYSTEM FACTORS IN THE PATHOGENESIS OF EXTERNAL GENITAL ENDOMETRIOSIS

N.G. Solodovnikova¹, D.A. Niaury²

¹Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, Saint-Petersburg, Russia

²Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia

Corresponding author: Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, 2 Akkuratova st., St Petersburg, Russia, 197341. Tel.: +7 (812) 342-1691. E-mail: Nsolodovnikova75@mail.ru (Nelly G. Solodovnikova – PhD, Researcher of Laboratory Reproduction and Women's Health of the Institute of perinatology and pediatrics of Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre).

Abstract.

The article contains modern data on immune system components role in forming of endometriosis. Immunocompetent cells and some cytokines take part in mechanisms of endometrioid cells implantation following endometrioid nidus formation. Cytokines disbalance and activation of angiogenesis create favourable conditions for disease progression.

Keywords: endometriosis, cytokines, growth factors, macrophages.

Статья поступила в редакцию: 24.10.2011, принята к печати 20.11.2011.

Актуальность исследования механизмов развития наружного генитального эндометриоза (НГЭ) связана с высокой частотой заболевания у женщин репродуктивного возраста. Наружный генитальный эндометриоз сопровождается нарушением менструальной функции, стойким болевым синдромом, снижением трудоспособности больных. По наблюдениям Г.А. Савицкого и соавторов (2002), заболевание является одной из основных причин бесплодия [1].

Эндометриоз – дисгормональное, иммунозависимое и генетически обусловленное заболевание, которое характеризуется доброкачественным разрастанием ткани,

сходной по своей структуре и функциям с эндометрием, но находящейся за пределами полости матки [2].

Концепции о происхождении эндометриоза. Существует ряд концепций о происхождении эндометриоза. Согласно эмбриональной теории, выдвинутой в конце прошлого столетия, эндометриоидные гетеротопии возникают из остатков парамезонефральных протоков или зародышевого материала, из которого формируются половые органы женщин, эндометрий. В пользу данной теории свидетельствует выявление эндометриоза у детей и подростков, а также частое сочетание заболевания с врожденными аномалиями развития полового аппарата [2].

В гипотезе метапластического происхождения эндометриоза, предложенной Н.С. Ивановым [3] и разработанной R. Meyer (1919), предполагается развитие эндометриоидных гетеротопий в результате метаплазии эмбриональной брюшины или целомического эпителия. Однако убедительных данных в пользу данной гипотезы нет. Так, по мнению ряда авторов, если эпителий брюшины обладает значительными метапластическими возможностями, то следовало бы ожидать широкого распространения заболевания среди мужчин, вместе с тем, имеются лишь единичные сообщения о выявлении эндометриоза у мужчин, получивших курс терапии эстроген-содержащими препаратами в высоких дозах [2].

Наибольшее признание в настоящее время получила имплантационная теория развития наружного генитального эндометриоза, предложенная J. A. Sampson в 20-е годы прошлого столетия [4]. Данная концепция основана на предположении о возможной жизнеспособности клеток эндометрия, поступивших через маточные трубы в полость малого таза, способных к имплантации на брюшине. Анатомическое расположение очагов эндометриоза подтверждает эту теорию. Наиболее часто поражаются участки брюшины, расположенные близко к фимбриальным отделам маточных труб: задние листки широких маточных связок, крестцово-маточные связки, дугласово пространство. Частыми местами имплантации эндометриальных клеток являются яичники [1].

По мнению многих исследователей, ретроградный заброс менструальной крови происходит у всех менструирующих женщин с проходимыми маточными трубами. Nalme и соавторы обнаружили окрашенную кровью перитонеальную жидкость у 90% женщин во время менструации [5]. Действительно, «ретроградная менструация» встречается у каждой здоровой женщины, однако только у 10% из них развивается эндометриоз.

Таким образом, можно предположить, что для имплантации и дальнейшего развития «трансплантата» необходимы определенные условия. Известно, что одним из факторов, способствующих приживлению клеток эндометрия в брюшной полости, является нарушение целостности мезотелия. По мнению ряда авторов, адгезия эндометриальных комплексов происходит на участках инвагинированного и истонченного мезотелия. Было высказано предположение, что на участке адгезии эндометриального имплантата возникает цитопатическая реакция, направленная на разрушение антигена (клеток эндометрия) сенсибилизированными лимфоцитами при участии макрофагов. При длительной антигенной стимуляции эта реакция завершается повреждением клеток мезотелия, развитием иммунного воспаления [6].

Содержащиеся в перитонеальной жидкости эпителиальные клетки эндометрия должны проявлять способность к адгезии и пролиферации. На апикальной поверхности эпителиоцитов функционально незрелого эндометрия в лютеиновую фазу цикла сохраняются реснички и микроворсинки [1]. Считается, что в основе подобных нарушений лежит хроническая эстрогенная стимуляция эндометрия, не компенсированная адекватным прогестероновым влиянием. Действительно, Е.И. Абашиной (1997) у подавляющего большинства больных с

НГЭ выявлена нормогонадотропная недостаточность яичников, проявляющаяся либо ановуляцией, либо выраженной недостаточностью желтого тела [7]. Сохранение микроворсинок на апикальных поверхностях клеток инициирует проникновение «агрессивных» эпителиоцитов в расширенные межклеточные пространства мезотелиального пласта. Прикрепление этих клеточных элементов к мезотелию может происходить с участием адгезивных гликопротеинов, прежде всего, ламинина и фибронектина, а также интегринов [8]. Проведены исследования, результатами которых доказано, что во время менструации в эндометрии образуется большое количество металлопротеиназ, принимающих участие в восстановлении нормального эндометрия. В брюшной полости локальное образование металлопротеиназ способствует повреждению мезотелия и установлению более прочной связи эндометриальных фрагментов с перитонеальными сосудами [9].

Считается, что в норме естественные защитные факторы обеспечивают «клиренс» регургетированного эндометрия. M. Jonesku и S. Popescu впервые в 1975 г. предположили, что «блуждающие» эндометриальные клетки имплантируются на «новом месте» в связи с подавлением тканевого иммунитета, обусловленного гиперэстрогенией и гиперсекрецией кортикостероидов [10]. По мнению авторов, нарушения в перитонеальной «системе устранения» создают благоприятные условия для имплантации эндометриальных клеток.

В настоящее время установлено, что у больных с НГЭ увеличено содержание перитонеальных макрофагов [11], усилена их активность [12]. Стимуляция активности перитонеальных макрофагов может быть обусловлена эндогенными причинами – гормональным влиянием или локальным снижением концентрации кислорода, отмечающимся при НГЭ [13]. Гиперактивация макрофагов способствует увеличению продукции ими провоспалительных цитокинов.

Участие цитокинов в развитии наружного генитального эндометриоза. Цитокины представляют собой эффекторные молекулы, которые принимают участие в регуляции иммунного ответа, межклеточных взаимодействиях. Воздействуя на клетку, цитокины связываются со специфическими рецепторами на ее поверхности, вызывая этим каскадную реакцию, ведущую к индукции, усилению или подавлению активности ряда регулируемых ими генов [14]. На уровне организма цитокины осуществляют связь между иммунной, нервной, эндокринной и кроветворными системами и служат для их вовлечения в организацию и регуляцию единой защитной реакции [15].

В результате сложного комплекса межклеточных взаимодействий достигается равновесная концентрация цитокинов в межклеточной среде. Смещение баланса цитокинов разнонаправленного действия приводит к изменению функциональной активности макрофагов и лежит в основе развития патологического процесса [14].

Можно предположить, что изменение соотношения про- и противовоспалительных цитокинов создает в перитонеальной полости благоприятные условия для имплантации и последующего роста жизнеспособных фрагментов эндометрия.

Интерлейкин-1. В перитонеальной жидкости больных с НГЭ установлено высокое содержание провоспалительного цитокина интерлейкина-1 (*IL-1*) [12]. Согласно имеющимся в литературе сведениям, с повышением уровня этого цитокина сопряжены активация эндотелиальных клеток с увеличением экспрессии на них адгезионных молекул, активация нейтрофилов, повышенный синтез острофазовых белков [16]. Кроме того, *IL-1* оказывает стимулирующее действие на *T*- и *B*-лимфоциты, способен активизировать синтез других цитокинов (*IL-2*, -3, -4, -5, -6, -7, -8, TNF, IFN- γ). В супернатантах эндометриоидных гетеротопий с тяжелыми формами НГЭ установлены более высокие содержание *IL-1* по сравнению с образцами I–II степени НГЭ [17]. Рядом исследователей выявлена способность *IL-1* индуцировать ангиогенный фенотип эндотелиальных клеток *in vitro* [18]. Перечисленные свойства цитокина могут определять его участие в процессах имплантации эндотелиальных клеток, активации ангиогенеза при НГЭ.

Интерлейкин-6. В перитонеальной жидкости больных с НГЭ установлено высокое содержание интерлейкина-6 (*IL-6*) [19 – 22], причем максимальные значения цитокина отмечены при тяжелых формах заболевания. Высокий уровень содержания *IL-6* выявлен в супернатантах эндометриоидных гетеротопий при тяжелых формах НГЭ [17].

Наряду с *IL-1*, *IL-8*, TNF- α , *IL-6* относится к провоспалительным цитокинам, одновременно это фактор, активирующий *B*-лимфоциты и проявляющий некоторые противовоспалительные эффекты. Продуцентами *IL-6* являются моноциты/макрофаги, фибробласты, эндотелиальные клетки и многие другие, включая, клетки некоторых опухолей. По данным L. Giudice *IL-6* стимулирует клеточную пролиферацию [23]. Интерлейкин-6 секретируется активированными клетками несколько позднее, чем *IL-1*, TNF- α , проявляет способность ингибировать синтез последних [14]. Возможно, биологический смысл этого эффекта заключается в ограничении избыточной продукции провоспалительных цитокинов.

Интерлейкин-8. Высокое содержание другого провоспалительного медиатора – интерлейкина-8 (*IL-8*) в перитонеальной жидкости при эндометриозе, согласно результатам проведенных исследований, обусловлено синергичной стимуляцией *IL-1* и эстрогенами синтеза этого цитокина в эндометриоидных очагах [11].

Интерлейкин-8 представитель семейства хемокинов. Основными клетками продуцентами *IL-8* являются моноциты/макрофаги, эндотелиальные клетки [14, 24]. Наиболее сильными индукторами синтеза цитокина являются бактериальный ЛПС и провоспалительные цитокины *IL-1* и TNF. Главное свойство *IL-8* – стимуляция направленной миграции нейтрофилов. Кроме того, цитокин может стимулировать ангиогенез путем активации пролиферации эндотелиальных и гладкомышечных клеток. Ангиогенные свойства цитокина подтверждены в опытах *in vivo*, когда его введение вызывало ускорение формирования новых сосудов в сетчатке кроликов [24]. Установлено, что *IL-8* выступает одним из ростовых факторов для эндотелиальных клеток [25].

Ангиогенез в развитии наружного генитального эндометриоза. Для развития и инвазивного роста

эндометриоидных очагов необходима их васкуляризация. После имплантации эндотелиальных клеток на поверхность брюшины развитию эндометриоидных гетеротопий способствуют ангиогенные медиаторы, синтезированные макрофагами перитонеальной жидкости, эндотелиальными клетками, ретроградно поступившими эндотелиальными клетками [3].

Процесс ангиогенеза регулируется множеством цитокинов, ростовых факторов, характером взаимодействия эндотелиальных клеток друг с другом, с компонентами экстрацеллюлярного матрикса и с клетками микроокружения: макрофагами, гладкомышечными клетками, фибробластами. Инициация, течение и завершение ангиогенеза зависят от баланса про- и антиангиогенных факторов в микроокружении эндотелиальных клеток. Ангиогенез состоит из нескольких сменяющих друг друга этапов. Каждый этап контролируется цитокинами и ростовыми факторами, секретируемыми эндотелиальными клетками и клетками микроокружения. S. M. Hyder и соавторы (1999) выделяют следующие этапы ангиогенеза:

- 1) деградация базальной мембраны эндотелиальных клеток под воздействием металлопротеиназ;
- 2) миграция эндотелиальных клеток в строму и протектическая деградация экстрацеллюлярного матрикса;
- 3) пролиферация эндотелиальных клеток; формирование новых капиллярных трубок и базальной мембраны;
- 4) угнетение пролиферации и миграции эндотелиальных клеток под влиянием антиангиогенных факторов: TGF β , *IL-12*, IFN γ , IFN α [26].

Таким образом, на ранних этапах ангиогенеза макрофаги секретируют проангиогенные факторы, влияющие на пролиферацию, миграцию и дифференцировку эндотелиальных клеток, а также ферменты, действующие на структуру экстрацеллюлярного матрикса, стимулируя рост и развитие сосудистой сети. Затем макрофаги переключаются на секрецию антиангиогенных факторов, обеспечивающих терминацию ангиогенеза. Нарушение переключения с проангиогенного фенотипа на антиангиогенный может приводить к неконтролируемой неоваскуляризации и в итоге, к таким патологическим состояниям, как опухолевый рост [27]. Кроме того, макрофаги могут активно влиять на повышение жизнеспособности эндотелиальных клеток через секрецию VEGF, bFGF или вызывать их апоптоз через секрецию TNF α [14].

Регуляцию ангиогенеза можно представить как динамическое взаимодействие ингибиторов и активаторов. К факторам, модулирующим рост сосудов при их новообразовании, относятся ростовые факторы – клеточные белки, способные стимулировать или тормозить рост клеток, а также приводить к изменению их функции. Влияние ростовых факторов реализуется путем взаимодействия со специфическими рецепторами клеточных мембран, что приводит к изменению активности цитоплазматических ферментов тирозинкиназ. При участии тирозинкиназ происходит фосфорилирование внутриклеточных белков, регулирующих экспрессию генов, метаболизм и деление клеток [28].

Эти факторы обладают широким спектром биологического действия на многие клетки – стимулируют или ингибируют митогенез, хемотаксис, дифференцировку. Факторы роста продуцируются неспециализированными

ми клетками, находящимися во всех тканях, и обладают эндокринным, паракринным и аутокринным действием. Биологический ответ клетки на действие того или иного фактора роста зависит от типа клетки и от других влияний, оказываемых на нее. Фактор роста, известный как высокомитогенный для клеток одного типа, может действовать как ингибитор на клетку другого типа [29].

Факторы роста принимают участие в регуляции репродуктивной функции женщин. Медиаторы местно опосредуют действие эстрогенов и прогестерона на железистый и стромальный элементы эндометрия [31], обеспечивая циклические преобразования в нормальном эндометрии.

На основании характерных особенностей экспрессии ростовых факторов в эндометрии, перитонеальной жидкости, эндометриодных очагах у больных с различной степенью тяжести НГЭ было высказано предположение об участии этих медиаторов в имплантации эндометриальных клеток и последующем росте эндометриодного очага. К наиболее изученным медиаторам ангиогенеза, относятся васкуло-эндотелиальный фактор роста, инсулиноподобный фактор роста-1, трансформирующий фактор роста - β .

Васкуло-эндотелиальный фактор роста. По мнению McLaren и соавторов (1995), васкуло-эндотелиальный фактор роста (VEGF), секретируемый активированными макрофагами, является первичным фактором, способствующим развитию эндометриоза. Концентрация ростового фактора в перитонеальной жидкости у больных с эндометриозом выше, чем у здоровых женщин, и максимальное содержание цитокина приходится на пролиферативную фазу менструального цикла. При этом в группе здоровых женщин не были выявлены циклические изменения концентрации VEGF [26]. У пациенток с эндометриозом установлена положительная корреляция между степенью тяжести заболевания и концентрацией VEGF в перитонеальной жидкости.

Васкуло-эндотелиальный фактор роста участвует в процессах патологической и физиологической неоваскуляризации, регулирует различные этапы ангиогенеза. Первоначально ростовой фактор был описан как фактор, повышающий проницаемость сосудов за счет увеличения транцитозной активности эндотелиальных клеток, а также вследствие снижения межклеточных контактов, что создает благоприятные условия для миграции эндотелиальных клеток в интерстиций. Кроме того, VEGF контролирует систему протеолиза, обеспечивающую ремоделирование экстрацеллюлярного матрикса. Ростовой фактор – специфический митоген эндотелиальных клеток, который обеспечивает их жизнеспособность [32].

Это паракринный регулятор влияния половых стероидов на ангиогенез в эндометрии, о чем может свидетельствовать факт повышения экспрессии гена VEGF под воздействием эстрадиола и прогестерона у мышей [33]. В то же время, продукция VEGF в тканях матки и яичников может регулироваться гормональным путем. J.N. Anastasi и соавторы установили корреляцию между концентрацией прогестерона и VEGF в фолликулярной жидкости у женщин [34].

Кроме того, VEGF относится к важнейшим факторам, регулирующим процессы неоваскуляризации при росте

опухолей [35]. Результаты исследований определили возможности использования уровня VEGF в сыворотке крови как прогностического фактора при эпителиальном раке яичника [36].

Инсулиноподобный фактор роста-1. Активация ангиогенного потенциала перитонеального окружения при НГЭ может быть обусловлена также влиянием инсулиноподобного фактора роста (IGF-1), высокое содержание которого установлено в перитонеальной жидкости больных с НГЭ [36]. Это сывороточный фактор, относящийся к семейству инсулина. Ростовой фактор входит в состав семейства IGF, состоящего из белков IGF-1, IGF-2, их рецепторов IGF-1R, IGF-2R, а также комплекса белков, связывающих IGF-1 (IGFBP: IGF-1 binding proteins). Фактор секретируется почти всеми тканями и клетками, в том числе моноцитами, макрофагами, эндотелиальными клетками и действует через паракринные, эндокринные и аутокринные механизмы. Клетки некоторых злокачественных опухолей экспрессируют IGF-1, подтверждая тем самым участие ростового фактора в малигнизации и опухолевом росте. IGF-1 служит медиатором клеточного роста, дифференцировки и трансформации клеток [29, 30]. Эндотелиальные клетки экспрессируют IGF-1 и IGF-1R и поэтому могут подвергаться действию эндокринной, паракринной, аутокринной стимуляции ростового фактора [39]. Экспрессия IGF, а также IGFBP1 установлена при различных локализациях эндометриодных очагов с аналогичной экспрессией IGFBP1 в эндометрии [40].

Трансформирующий фактор роста – β . Одним из факторов, принимающих участие в процессах перитонеальной адгезии, клеточной пролиферации при НГЭ рассматривается *трансформирующий фактор роста- β* (TGF- β) [41].

TGF- β обладает различными биологическими эффектами. Ростовой фактор синтезируется многими клетками, включая моноциты, макрофаги, активированные Т- и В-лимфоциты. Цитокин участвует в процессах репарации, воспаления, тканеобразования. TGF- β угнетает пролиферацию Т- и В-лимфоцитов, эндотелиальных клеток, NK-клеток, ингибирует функции иммунокомпетентных клеток, синтез IFN- γ , TNF- α , TNF- β , IL-1, -2, -3 [42].

В эндометрии TGF- β секретируется как в эпителиальном компоненте, так и в стромальном. Концентрация ростового фактора повышается в секреторную фазу [28], что соответствует периоду снижения пролиферативной активности клеток эндометрия.

Установлено, что ростовой фактор блокирует процесс деградации экстрацеллюлярного матрикса путем снижения синтеза протеиназ и увеличения уровня ингибиторов протеиназ [43, 44]. Данное свойство может определять роль TGF- β в подавлении пролиферативной активности клеток. Содержание ростового фактора в перитонеальной жидкости больных с эндометриозом выше, чем у женщин, не страдающих этим заболеванием [44], что может быть проявлением компенсаторной реакции иммунной системы, которая связана с активацией антиангиогенных механизмов, направленных на ограничение опухолевидного процесса. Несмотря на несомненную важность оценки системных факторов иммунитета, наибольший интерес представляет изучение процессов,

происходящих местно, в брюшной полости. Именно на поверхности брюшины разыгрываются наиболее драматические события, от которых зависит прогрессирование заболевания или регресс эндометриозидных гетеротопий. Наиболее вероятно, что процессы имплантации эндометриозидных клеток в необычном месте во многом определяются как их взаимодействием с мезотелиальными клетками, так и состоянием микроокружения, в первую очередь перитонеальных макрофагов, как наиболее активного в секреторном и функциональном отношении компонента. Это касается их цитотоксического и секреторного потенциалов. В этом плане огромное значение может иметь динамика и интенсивность продукции различных цитокинов, в том числе ростовых факторов в области развития патологических очагов.

Известно, что цитокины, будучи плюрипотентными биологически активными молекулами, могут во многом определять судьбу эндометриозидных клеток в брюшной полости. Они могут индуцировать процессы пролиферации клеток и супрессировать их, активировать неоангиогенез и блокировать его. А именно от баланса этих процессов в конечном итоге и зависит судьба попавших в необычное микроокружение эндометриальных клеток – произойдет ли их элиминация, или пролиферативные механизмы приведут к прогрессированию заболевания и образованию гетеротопий [45].

При анализе содержания интерлейкина 1b, IL-6 и IL-8 в супернатантах культур эндометриозидных гетеротопий установлено увеличение содержания провоспалительных цитокинов IL-1b и IL-8 с прогрессированием заболевания, что связано с возможной их ролью, особенно IL-8, в индукции пролиферативных процессов и в стимулировании неоангиогенеза. В то же время увеличение продукции IL-6, являющегося оппозитным IL-1b и обладающего проопухолевым потенциалом, может свидетельствовать о включении механизмов, подавляющих воспалительную реакцию и стимулирующих пролиферативные процессы [45,46].

Некоторое снижение продукции интерлейкинов выявленное у женщин с эндометриозом IV степени распространенности в сравнении с аналогичными показателями при III степени, вероятно, связано с общим истощением синтетической активности клеток или их количества в тканях гетеротопий. Установленное прогрессивное увеличение содержания IL-2 при развитии заболевания, возможно, связано с компенсаторными реакциями, направленными в том числе на стимуляцию цитотоксических эффектов по отношению к эктопическим эндометриозидным клеткам.

При тяжелых формах заболевания также наблюдалось увеличение уровня продукции васкулоэндотелиального фактора (VEGF) почти на 80% по сравнению с более легкими формами эндометриоза. Одновременно отмечено снижение уровня трансформирующего фактора роста (TGF-b), проявляющего свойства ингибитора ангиогенеза.

При определении продукции цитокинов в ткани эктопического было выявлено несколько более высокое содержание всех цитокинов в сравнении с уровнем цитокинов, продуцируемых в гетеротопиях. Связано это, вероятно, в первую очередь с большим числом функци-

онально активных клеток в единице объема культивируемой ткани.

При этом, как и при культивировании гетеротопий наблюдалась общая закономерность – при распространенном эндометриозе содержание IL-1b, IL-6, IL-8, IL-2 было существенно выше, чем при малых формах заболевания. Это свидетельствует об общих механизмах регуляции продукции цитокинов в тканях эктопического эндометрия и эндометриозидных гетеротопиях, которые и реализуются на местном уровне [46].

Сопоставление данных различных авторов дает право считать, что активация процессов неоваскуляризации связана с нарушением баланса между стимуляторами и ингибиторами ангиогенеза. Супрессия новообразования сосудов, по всей видимости, должна сопровождаться либо снижением местной концентрации стимуляторов, либо повышением уровня ингибиторов. Дальнейшее изучение особенностей локальной продукции цитокинов при НГЭ позволит расширить представления о механизмах развития заболевания. Дифференцированный подход к исследованию компонентов иммунной системы может открыть новые перспективы применения рекомбинантных цитокинов в комплексном лечении НГЭ с учетом индивидуальных особенностей иммунной системы, а также помочь в осуществлении мониторинга эффективности проводимой терапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Савицкий Г. А., Горбушин С. М. Перитонеальный эндометриоз и бесплодие. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2002. – 170 с.
2. Баскаков В. П., Цвелев Ю. В., Кира Е. Ф. Эндометриозная болезнь. – СПб.: ООО «Изд-во Н-Л», 2002. – 452 с.
3. Кондриков Н.И., Адамян Л.В. Эндометриоз: за и против имплантационной концепции // Акушер. гинекол. – 1999. – № 2. – С. 9–14.
4. Sampson J. A. Peritoneal endometriosis due to menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity // Amer. J. Obstet. Gynec. – 1927. – Vol. 14. – P. 422–469.
5. Halme J., Hammond M.G., Hulka J.F. et al. Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis // Obstet. Gynecol. – 1984. – Vol. 64. – P. 151–154.
6. Савицкий Г.А., Скопичев В.Г., Горбушин С.М. Материалы к изучению патогенеза перитонеального эндометриоза // Вестн. Росс. ассоц. акушер.-гинекол. – 1999. – № 4. – С. 91–94.
7. Абашова Е.И., Григорьева В.В., Рулев В.В., Сельков С.А. Роль гормональной недостаточности яичников при наружном генитальном эндометриозе // Матер. II съезда Росс. ассоц. врачей акушер.-гинекол. – М., 1997. – С. 19–20.
8. Горбушин С.М. О патогенезе бесплодия при перитонеальном эндометриозе // Акушер. гинекол. – 1999. – № 6. – С. 8–10.
9. Бурлев В.А., Ильясова Н.А., Дубинская Е.Д. Ангиогенез эктопического эндометрия у больных с перитонеальной формой эндометриоза // Пробл. репрод. – 2005. – № 1. – С. 7–13.
10. Jonesko M.V., Popesco C. La place de l'immunité tissulaire locale dans l'étiopathogénie de l'endométriose (le rôle des corticoïdes et de l'hyperfolliculinerie) // Gynecologie. – 1975. – Vol. 26, № 4. – P. 303–306.
11. Анциферова Ю.С., Сотникова Н.Ю., Поисеева Л.В., Шор А.Л. Роль цитокинов перитонеальной жидкости в развитии наружного генитального эндометриоза и бесплодия, ассоциированного с эндометриозом // Акушер. и гинекол. – 2003. – № 2. – С. 41–44.
12. Keenan J.A., Chen T.T., Chadwell N.L. et al. IL-1 beta, TNF-alpha, and IL-2 in peritoneal fluid and macrophage-conditioned

media of women with endometriosis // *Reprod. Immunol.* – 1995. – Vol. 34, № 6. – P. 381–385.

13. Бурлев В.А., Павлович С.В. Ангиогенез в развитии перитонеального эндометриоза // *Пробл. репрод.* – 2003. – № 2. – С. 42–47.

14. Фрейдлин И.С., Тотолян А.А. Клетки иммунной системы. Т. 3–4. – СПб.: Наука, 2001. – 390 с.

15. Симбирцев А.С. Цитокины – новая система регуляции защитных сил организма // *Цитокины и воспал.* – 2002. – Т. 1, № 1. – С. 9–17.

16. Фрейдлин И.С., Тотолян А.А. Клетки иммунной системы. Т. 1–2. – СПб.: Наука, 2001. – 390 с.

17. Сельков С.А., Крамарева Н.Л., Павлов О.В., Ярмолинская М.И. Локальная продукция цитокинов у пациенток с наружным генитальным эндометриозом // *Журнал акушер. и жен. болезней.* – 2002. – Т. 51, вып. 3. – С. 57–62.

18. Lebovis D.I., Bentzien F., Chao V.A. et al. Induction of angiogenic phenotype in endometriotic stromal cell cultures by interleukin-1 beta // *Mol. Hum. Reprod.* – 2000. – Vol. 6. – P. 269–275.

19. Harada T., Yoshioka H., Yosida S. et al. Increased interleukin-6 levels in peritoneal fluid of infertile patients with endometriosis // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1997. – Vol. 176, № 3. – P. 593–597.

20. Punnonen J., Teisala K., Ranta H. et al. Increased level of interleukin-6 and interleukin-10 in the peritoneal fluid of patients with endometriosis // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1996. – Vol. 174, № 5. – P. 1522–1526.

21. Boutten A., Dehoux M., Edelman P. et al. IL-6 and acute phase proteins in peritoneal fluid of patients with endometriosis // *Clin. Chim. Acta.* – 1992. – Vol. 210. – P. 187–195.

22. Schroder W., Gaietje R., Baumann R. Interleukin-6 and soluble interleukin-6 receptor in peritoneal fluid of patients with endometriosis // *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* – 1996. – Vol. 23, № 1. – P. 10–14.

23. Giudice L.C. Growth factors and growth modulators in human uterine endometrium: their potential relevance to reproductive medicine // *Fertil. Steril.* – 1994. – Vol. 61. – P. 1–11.

24. Симбирцев А.С. Интерлейкин-8 и другие хемокины // *Иммунология.* – 1999. – № 4. – С. 9–14.

25. Arici A., Seli E., Zeyneloglu H.B. et al. Interleukin-8 induces proliferation of endometrial stromal cells: a potential growth factor // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1998. – Vol. 83. – P. 1201–1205.

26. Hyder S.M., Stancel G.M. Regulation of angiogenic growth factors in the female human reproductive tract by estrogens and progestins // *Mol. Endocrinol.* – 1999. – Vol. 13, № 6. – P. 806–811.

27. Risau V. Mechanisms of angiogenesis // *Nature.* – 1997. – P. 671–674.

28. Бурлев В.А., Волков Н.И., Стыгар Д.А. и др. Значение факторов роста в патогенезе наружного генитального эндометриоза // *Вестн. акуш. и гин.* – 1999. – № 1. – С. 51–56.

29. Пальцев М.А., Иванов А.А. Межклеточные взаимодействия. – М.: Медицина, 1995. – 224 с.

30. Иванов Д.О. Нарушения обмена глюкозы у новорожденных // *Детская медицина Северо-Запада.* – 2011. – Т. 2, № 1. – С. 68–92.

31. Gordon J.D., Shifren J.L., Foulk R.A. et al. Angiogenesis in the female human reproductive tract // *Obstet. Gynecol. Surv.* – 1995. – Vol. 50. – P. 688–697.

32. Cullian-Bove K., Koos R. Vascular endothelial growth factor / Vascular permeability factor expression in the rat uterus: rapid stimulation by estrogen correlates with estrogen-induced increases in uterine capillary permeability and growth // *Endocrinology.* – 1993. – Vol. 133, № 2. – P. 829–837.

33. Dissen G.A., Lara H.E., Fahrenbach W.H. et al. Immanurate rat ovaries become revascularized rapidly after autotransplantation and show a gonadotropin-dependent increase in angiogenic factor gene expression // *Endocrinology.* – 1994. – Vol. 134, № 3. – P. 1146–1154.

34. Anasti J.N., Kalantaridou S.N., Kimzey L.M. et al. Human follicle fluid vascular endothelial growth factor concentrations are correlated with luteinization in spontaneously developing follicles // *Hum. Reprod.* – 1998. – Vol. 13. – P. 1144–1147.

35. Kim K.J., Li B., Winner J. et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor induced suppress tumor growth in vivo // *Nature.* – 1993. – № 362. – P. 841–844.

36. Temfer C., Obermair A., Hefler L. et al. Vascular endothelial growth factor serum concentrations in ovarian cancer // *Obstet. Gynecol.* – 1998. – Vol. 92. – P. 360–363.

37. McLaren J. et al. Immunolocalisation and endothelial cell proliferative activity of vascular endothelial growth factor from endometriotic peritoneal macrophages // *J. Reprod. Fert.* – 1995. – Vol. 15. – P. 56.

38. Амчиславский Е.И., Соколов Д.И., Старикова Э.А., Фрейдлин И.С. Цитокиновый контроль процесса ангиогенеза // *Мед. иммунол.* – 2003. – Т. 5, № 5–6. – С. 493–506.

39. Фрейдлин И.С., Шейкин Ю.А. Эндотелиальные клетки в качестве мишеней и продуцентов цитокинов // *Соврем. пробл. алл. и иммунофармакол.* – 2001. – Т. 1. – С. 499–514.

40. Кудрина Е.А., Ищенко А.И., Гадаева И.В. и др. Молекулярно-биологические характеристики наружного генитального эндометриоза // *Акушер. гинекол.* – 2000. – № 3. – С. 24–27.

41. Kim J.G., Suh C.S., Kim C.H. et al. Insulin-like growth factors, IGF-binding proteins, and IGFBP-3 protease activity in the peritoneal fluid of patients with and without endometriosis // *Fertil. Steril.* – 2000. – Vol. 73. – P. 996–1000.

42. Dou Q., Williams R. S., Chegini N. Inhibition of transforming growth factor- β alters the growth, anchor-dependent cell aggregation and integrin mRNA expression in human promonocytes: implications for endometriosis and peritoneal adhesion formation // *Mol. Hum. Reprod.* – 1997. – Vol. 3. – P. 383–391.

43. Иванов А.А., Гладских О.П., Кузнецова А.В., Данлова Т.И. Межклеточные и клеточно-матричные взаимодействия в норме и в патологии // *Молекул. мед.* – 2005. – № 2. – С. 16–20.

44. Baker A., Edwards D., Murphy G. Metalloproteinase inhibitors: biological actions and therapeutic opportunities // *J. Cell Sci.* – 2002. – Vol. 115. – P. 3719–3727.

45. Oosterlynck D., Meuleman C., Waer M. et al. Transforming growth factor- β activity is increased in peritoneal fluid from women with endometriosis // *Obstet. Gynecol.* – 1994. – Vol. 83. – P. 287–292.

46. Сельков С.А., Солодовникова Н.Г., Павлов О.В. Особенности локальной продукции интерлейкинов и ростовых факторов при наружном генитальном эндометриозе // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* – 2005. – Т. 139, № 4. – С. 439–442.

47. Сельков С.А., Ярмолинская М.И., Павлов О.В. и др. Системный и локальный уровни регуляции иммунопатогенетических процессов у пациенток с наружным генитальным эндометриозом // *Ж. акуш. и жен. болезн.* – 2005. – Т. LIV, вып. 1. – С. 20–28.

48. Кондратьева П.Г., Соколов Д.И., Ярмолинская М.И. и др. Содержание ангиогенных и провоспалительных факторов в перитонеальной жидкости больных наружным генитальным эндометриозом и эндометриоидных гетеротопиях // *Медицинская иммунология.* – 2009. – Т. 11, № 4–5. – С. 409.

ПОСЛЕРОДОВАЯ ДЕПРЕССИЯ: КЛИНИКО-ПСИХОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА И ОЦЕНКА РОЛИ ПСИХОСОЦИАЛЬНОГО ФАКТОРА

Е.Н. Беляева¹, Л.И. Вассерман², И.Е. Зазерская¹

¹ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития России, Санкт-Петербург, Россия

²Санкт-Петербургский Научно-исследовательский Психоневрологический Институт им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург, Россия

Беляева Екатерина Николаевна – клинический психолог, научный сотрудник лаборатории репродуктивных технологий Института перинатологии и педиатрии ФГБУ ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова; **Вассерман Людвиг Иосифович** – доктор медицинских наук, профессор кафедры медицинской психологии и психофизиологии факультета психологии СПбГУ, заведующий лабораторией клинической психологии психоневрологического института им. В.М. Бехтерева; **Зазерская Ирина Евгеньевна** – доктор медицинских наук, заместитель директора Института перинатологии и педиатрии по научной работе, заведующая НИЛ репродукции и здоровья женщины ФГБУ ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова.

Контактная информация: ФГБУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова Минздравсоцразвития РФ», ул. Аккуратова, д.2., Ст-Петербург, Россия, 197341. Тел. +7 (921) 376-52-56. E-mail: eksaveta@yandex.ru (Беляева Екатерина Николаевна).

Резюме.

В рамках данной работы исследовались уровневые и содержательные характеристики эмоционально-аффективных расстройств у женщин в послеродовом периоде и роль психогенных факторов в их возникновении. Показано, что наряду с биологическими, психосоциальные факторы играют важную роль в возникновении и течении депрессивного расстройства в послеродовом периоде.

Ключевые слова: эмоционально-аффективные расстройства; послеродовая депрессия; психологическая диагностика; психосоциальные факторы; психологическая коррекция; психотерапия.

POSTNATAL DEPRESSION: CLINICAL – PSYCHOLOGICAL DIAGNOSTICS AND AN ESTIMATION OF A ROLE OF THE PSYCHOSOCIAL FACTOR

E.N. Belyaeva¹, L.I. Wasserman², I.E. Zazerskaya¹

¹Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, Saint-Petersburg, Russia

²Bekhterev Psychoneurological Research Institute, Saint-Petersburg, Russia

Corresponding author: Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, 2 Akkuratova st., St.-Petersburg, Russia, 197341. E-mail: eksaveta@yandex.ru (Ekaterina N. Belyaeva – Researcher of Research laboratory of Reproductive technologies of Institute perinatology and pediatrics, Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre).

Abstract.

In the present work were investigated levels and substantial characteristics of emotionally-affective disorders at women in the postnatal period and a role of psychogenic factors in their occurrence. It is shown that along with biological, psychosocial factors play an important role in occurrence and a current of depressive disorders in the postnatal period.

Key words: emotionally-affective disorders; postpartum depression; psychological diagnostics; psychosocial factors; psychological correction; psychotherapy.

Статья поступила в редакцию: 24.10.2011, принята к печати 02.11.2011.

Введение

По эпидемиологическим данным депрессивное расстройство настроения встречается примерно у 10–13% женщин после родов, и, вследствие этого, является серь-

езной проблемой для акушеров-гинекологов, клинических психологов, психотерапевтов и других специалистов, наблюдающих женщин в этот период. Пациентки с этой патологией крайне редко обращаются за специализированной помощью к психотерапевтам и клиническим

психологам, большинство таких состояний остается не диагностировано [1, 2].

В МКБ-10 послеродовое депрессивное расстройство рассматривается в разделе F-53 (психотические и поведенческие расстройства, связанные с послеродовым периодом и не классифицируемые в других разделах). Для послеродовой депрессии характерно переживание чувства подавленности, уныния, «отсутствие радости» в связи с рождением ребенка, чувство слабости, усталости, пессимистическая оценка жизненных перспектив, снижение или даже утрата прежних интересов, а также раздражительность, нарушения сна и ухудшения аппетита, когнитивные затруднения [1, 3, 4]. Депрессивное расстройство может возникнуть как в первые недели после родов, так и в течение последующего за родоразрешением года, сочетаясь нередко с тревожными и астеническими проявлениями в эмоциональной сфере [1, 3, 4].

Хорошо известно, что послеродовая депрессия влияет не только на саму женщину, но и на ее взаимоотношения со значимым окружением, в первую очередь, с новорожденным и семьей в целом. Младенец страдает, поскольку у матери снижается или вообще отсутствует интерес к общению с ним, отсутствуют адекватные эмоциональные реакции на его поведение. Депрессия матери негативно воздействует на развитие ребенка, особенно на его чувство безопасности, удовлетворение актуальных психофизиологических и психологических потребностей. Поэтому, по данным ряда авторов, в первую очередь происходят нарушения в эмоциональной и поведенческой сферах ребенка [5, 6, 7].

Во многих научных публикациях имеются убедительные данные о том, что ведущая роль в возникновении депрессии в послеродовой период принадлежит гормональным изменениям, происходящим в организме родильницы [8-10]. Ряд авторов (O'Hara M., Stein A. (1997); Филиппова Г.Г. (2002); Скобло Г., Дробинская А., Баз Л. (1997) и др. отводят также важную роль психогенным факторам в инициации послеродового депрессивного расстройства, подчеркивая взаимосвязи с формами его течения и эффективностью лечения. Очевидно, что патогенез послеродовой депрессии на современном этапе следует рассматривать на основе биопсихосоциального подхода (комплексного влияния биологических, психологических и социальных факторов), это особенно важно для клинических психологов и психотерапевтов. При этом социальные факторы приобретают патогенное значение опосредованно через личность пациенток с учетом системы их значимых отношений. Так, например, препятствия в реализации личностью своих актуальных социальных потребностей при высокой их личной значимости и низком уровне компенсаторных возможностей фрустрирует женщин, создает условия для хронического стресса [11, 12]. Семейное окружение играет важную роль в гармонизации эмоционального состояния женщины после рождения ребенка. Участие всех членов семьи особенно важно в формировании адаптационных механизмов к новому уровню жизненного функционирования как матери, так и ребенка. Главной задачей семьи, имеющей новорожденного ребенка, является грамотное распределение обязанностей между ее членами.

Как уже отмечалось, для женщин, страдающих послеродовой депрессией, характерно наличие высокой тревоги [1, 3]. Исследования, проведенные А.А. Прибытковым (2006) показали, что наиболее распространенным в послеродовом периоде является тревожно-депрессивный тип расстройства, который является основным дезадаптирующим фактором.

Важно подчеркнуть, что послеродовая депрессия может возникать как рецидив, при склонности женщины к эмоционально-аффективным расстройствам еще до беременности и родов. Так, по данным Spitzer (2000) с соавторами, у 20% из трех тысяч обследованных пациентов, получающих акушерско-гинекологическую помощь, обнаруживались нервно-психические расстройства, из которых распознавались лишь 33% [2]. В результате, большинство женщин, нуждающихся в психотерапевтической и психологической помощи, ее не получают. В нашей стране вопросы распространенности, специфики и клинико-психологической диагностики эмоционально-аффективных расстройств у женщин после родов остаются недостаточно изученными.

Целью настоящего исследования явилось изучение уровней и содержательных характеристик депрессивных расстройств настроения у женщин в послеродовом периоде с оценкой возможностей клинико-психологической диагностики личности и особенностей психосоциального функционирования для осуществления комплексной коррекции данного расстройства с учетом периода грудного вскармливания ребенка и факторов социального окружения.

Материал и методы

Исследование проводилось на базе послеродового отделения перинатального центра ФГУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова», отделении биологической терапии психически больных и лаборатории клинической психологии психоневрологического института им. В.М. Бехтерева. Основную группу исследования составили 20 женщин с послеродовой депрессией. Возраст от 21-33 лет ($M = 28,4$). В контрольную группу вошли 20 практически здоровых женщин в возрасте от 20-37 лет ($M = 26,9$) после родов без признаков депрессивного расстройства. Дополнительно были обследованы 12 женщин детородного возраста от 22-37 лет ($M = 29,7$) с депрессивным расстройством в рамках эндогенной депрессии умеренной выраженности, не связанным с родами. По социальным характеристикам (образование, работа, семейное положение, материальное положение) группы значимо не отличались.

Клинико-психологическая диагностика проводилась с помощью формализованных клинических шкал: Эдинбургская шкала постнатальной депрессии (Edinburgh Postnatal Depression Score (EPDS)) [13]; Госпитальная шкала тревоги и депрессии (The Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)), адаптация М.Ю. Дробижева [14]. Экспериментально-психологическая диагностика осуществлялась с помощью нескольких методик: Шкала Цунга для самооценки депрессии, адаптирована Т.Г. Рыбаковой и Т.И. Балашовой [15]; Шкала самооценки тревоги Цунга [16]; Методика «Уровень социальной

фрустрированности» (УСФ), разработанная Л.И. Вассерманом с соавт. [11].

Результаты исследования

С помощью методики «Эдинбургская шкала постнатальной депрессии» и других специально направленных шкал (HADS, Шкала Цунга для самооценки депрессии), которые применялись в этой работе, было отмечено наличие у женщин депрессивного состояния. В группе здоровых рожениц средняя оценка по EPDS составила $16,9 \pm 0,97$ балла, в то время как в группе женщин с послеродовым депрессивным расстройством, были получены достоверно более высокие оценки $24,42 \pm 2,97$ балла ($p \leq 0,01$).

Анализ данных, полученных по методике «Шкала самооценки депрессии Цунга» показывает, что глубина послеродовых депрессивных расстройств настроения в основном соответствует легкому депрессивному эпизоду ($52,6 \pm 1,54$ балла), в то время как у женщин, страдающих депрессией и не находящихся в послеродовом периоде, данная шкала фиксирует достоверно ($p \leq 0,01$) более тяжелый уровень расстройства ($61,1 \pm 2,51$ балла). По результатам применения методики «Госпитальная шкала тревоги и депрессии» (HADS) лишь у 10 % женщин с послеродовым депрессивным расстройством выявлена депрессия, достигающая клинического уровня. В то время как женщины, страдающие эндогенной депрессией не связанной с родами, в 3 раза чаще имеют клинический уровень депрессии.

Для женщин с послеродовой депрессией характерна следующая симптоматика: сниженное настроение, повышенная утомляемость, обеспокоенность своим состоянием и способностью получать удовольствие от ранее привычных форм функционирования. Этим женщинам трудно выполнять повседневную работу и быть социально активными, они склонны к социальной инертности и проявлениям апатии, однако, женщины с послеродовой депрессией продолжают осуществлять уход за ребенком.

Анализ данных, полученных по методике «Шкала самооценки тревоги Цунга» показал, что 90 % женщин с послеродовой депрессией испытывают тревогу, которая достигает среднего уровня. Тревога проявлялась в «переживании неясного чувства опасности», «внутреннего напряжения», «ожидания чего-то неприятного, плохого». Женщины жаловались на «беспричинный страх», «неопределенное волнение», проявляли беспокойство за здоровье ребенка, за свое здоровье (исход послеродового периода). Опасения были связаны с началом кормления грудью, при этом женщины нередко выражали сомнения в возможности справиться с материнскими обязанностями. При клинико-психологическом опросе в тревожных переживаниях женщин с послеродовой депрессией отражалась актуальная психотравмирующая ситуация (болезнь новорожденного, конфликты с мужем, опасения за свое здоровье и т.д.). Вместе с тем, двигательная активность была повышена, наблюдалась психомоторная расторможенность: суетливость, тремор рук, «беспокойная мимика», ускоренная речь.

Следует отметить, что иногда повышение уровня тревоги наблюдается и у здоровых рожениц, но это

состояние женщины полностью сами когнитивно контролируют и компенсируют. При измерении у них тревоги по методике «Шкала тревоги Цунга», они имеют нормальный или легкий уровень. При исследовании по методике «Госпитальная шкала тревоги и депрессии» (HADS) в среднем оценки находятся в пределах нормы, но у 40% женщин после родов данная шкала фиксирует повышение тревоги. Появлению тревоги у рожениц можно дать объяснение. Беременность, роды, послеродовой период требуют от женщины мобилизации не только физических сил. В это время напряжение испытывает и аффективно-эмоциональная сфера. Тревога, возникающая в период, так называемого, ситуационного стресса, на указанном этапе играет положительную роль, активизируя личностные ресурсы и стрессовладающее поведение на основе поиска эффективных стратегий преодоления или избегания фрустрирующих факторов [12, 17].

Ю.Л. Нуллер и И.Н. Михайленко (1988) подчеркивали, что почти у всех больных с депрессией возникают суицидальные мысли. По данным проведенного нами клинико-психопатологического исследования (истории болезни) и сбора анамнеза, суицидальные мысли у женщин с послеродовым депрессивным расстройством наблюдались в 25% случаев. Больные указывали на эпизодическое возникновение мыслей о «нежелании жить», «причинить себе вред», но при этом испытываемые относились к этим мыслям с достаточной критикой, суицидальных действий не предпринимали. Отметим, что у женщин, страдающих эндогенной депрессией (группа клинического контроля), суицидальные мысли (по данным истории болезни) появлялись почти в два раза чаще. Наличие новорожденного ребенка, который не в силах о себе позаботиться, ответственность, чувство долга, сохранность базовых ценностей, по-видимому, препятствуют формированию суицидального поведения или реализации суицидальных действий у женщин с послеродовой депрессией.

По результатам клинико-психологического исследования акушерско-гинекологического анамнеза нами было выявлено, что 70% женщин с послеродовой депрессией (а также 70% женщин с эндогенной депрессией вне послеродового периода) отмечают наличие у себя предменструального синдрома (ПМС) в анамнезе, в то время как лишь 5% здоровых рожениц испытывают проявления ПМС ($p \leq 0,01$). У женщин с послеродовой депрессией достоверно чаще в анамнезе отмечается патологическое течение родов (быстрые, стремительные роды, длительный безводный период, слабость родовой деятельности, оперативное родоразрешение) ($p \leq 0,03$). 20% женщин с послеродовой депрессией уже имеют в анамнезе депрессивный эпизод, также 20% женщин, страдающих данным расстройством испытывали влияние психотравмирующих факторов во время беременности, родов или послеродовом периоде.

При исследовании сфер социального функционирования с помощью методики «Уровень социальной фрустрированности» было обнаружено, что женщины с послеродовой депрессией чаще, чем здоровые роженицы не удовлетворены взаимоотношениями с родными и близкими ($p \leq 0,05$); взаимоотношениями с друзьями, коллегами ($p \leq 0,05$); своим социальным статусом ($p \leq 0,05$);

социально-экономическим положением ($p \leq 0,05$); здоровьем и работоспособностью ($p \leq 0,01$).

При анализе содержательных ответов выявлены факторы, которые склонны оказывать существенное стрессогенное воздействие (в порядке убывания значимости): отсутствие или неудовлетворенность работой, затруднительное материальное положение, неблагоприятные жилищные условия, плохие взаимоотношения с мужем, неудовлетворительный уровень образования, плохие взаимоотношения с родителями.

Таким образом, проведенное клинико-экспериментальное психологическое исследование позволяет сделать следующее заключение:

– Факторами риска развития послеродовых депрессий по результатам исследования акушерско-гинекологического анамнеза и психолого-психиатрического анамнеза являются: наличие предменструального синдрома, патологическое течение родов, стрессовые ситуации во время беременности и послеродовом периоде, депрессивные эпизоды в анамнезе;

– Глубина послеродовых депрессивных расстройств в основном соответствует легкому депрессивному эпизоду и в 90% случаев сочетается с тревогой;

– Психосоциальные факторы при высокой их личной значимости способны оказывать потенциально патогенное влияние на возникновение и течение послеродовой депрессии и являться стрессогенными для родильницы. К ним относятся: отсутствие или неудовлетворенность работой, затруднительное материальное положение, неблагоприятные жилищные условия, плохие взаимоотношения с мужем и родителями, неудовлетворенность уровнем образования.

Для осуществления психопрофилактики послеродовых депрессий и планировании психокоррекционных мероприятий необходимо учитывать не только клинические особенности проявления депрессии и коморбидных с ней эмоциональных расстройств, но и психосоциальный контекст личностного функционирования пациенток.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Смуглевич А.Б. Депрессии в общей медицине. – М.: Медицинское информационное агентство, 2001. – 236 с.
2. Spitzer R.L., Williams J.B., Kroenke K. et al. Validity and utility of the PRIME-MD patient health questionnaire in assessment of 3000 obstetric-gynecologic patient: the PRIME-MD Patient Half

Questionnaire Obstetrics-Gynecology Study// Am. J. Obstet Gynecol. – 2000. – Vol. 183, № 3. – P. 759–769.

3. Нуллер Ю.Л., Михаленко И.Н. Аффективные психозы. – Л.: Медицина, 1988. – 264 с.

4. Прибытков А.А. Автореф. дисс. канд. медиц. наук. Клинические особенности депрессивных расстройств невротического уровня в послеродовом периоде. – СПб.: СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева, 2006. – 22 с.

5. Beckwith L. Adaptive and maladaptive parenting: implication for intervention. – N.Y.: Cambridge, 1990. – P. 53–77.

6. Stein A., Gath P.N., Bucher J. et al. The relationship between postnatal depression and mother-child interaction// Brit. J. Psychiatry, 1991. – Vol. 158. – P. 46–52.

7. Вассерман Л.И., Лагурина И.Г., Иванов Д.О. Психологические особенности детей школьного возраста, перенесших тяжелую перинатальную патологию // Материалы четвертого Российского конгресса Педиатрическая анестезиология и интенсивная терапия», 2007. – «Триада». – С. 90–91

8. Harris B. Biological and hormonal aspects of postpartum depressed mood // Brit. J. Psychiatry, 1994. – № 164. – P. 288–292.

9. Gilbert P. Depression: The evolution of powerlessness. – Hove.: Lawrence Erlbaum, 1992. – P. 561.

10. O'Hara, M.W. Postpartum Depression: Causes and Consequences. – New York: Springer-Verlag, 1995. – 36 p.

11. Вассерман Л.И., Иовлев Б.В., Беребин М.А. Методика для психологической диагностики уровня социальной фрустрированности и ее практическое применение: Методические рекомендации. – СПб: СПбНИПНИ им. В.М. Бехтерева, 2004. – 28 с.

12. Вассерман Л.И., Абабков В.А., Трифонова Е.А. Совладание со стрессом: теория и психодиагностика. – СПб.: Речь, 2010. – 192 с.

13. Cox J.L., Holden J.M., Sagovsky R. Detection of Postnatal depression: Development of the 10-item Edinburgh Postnatal Depression Scale // Brit.J.Psychiatry, 1987. – V. 150. – P. 782–786.

14. Андриященко А.В., Дробижев М.Ю., Добровольский А.В. Сравнительная оценка шкал CES-D, BDI и HADS в диагностике депрессий в общемедицинской практике // Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова, 2003. – № 5. – С. 11–18.

15. Балашова Т.Н., Рыбакова Т.Г. Клинико-психологическая характеристика и диагностика аффективных расстройств при алкоголизме: Методические рекомендации МЗ РФ. – Л.: НИПНИ им. В.М. Бехтерева, 1988 – С. 19–22.

16. Zung W.W.K. A rating instrument for anxiety disorders // Psychosomatics, 1971. – Vol. 12, № 6. – С. 371–379.

17. Вассерман Л.И., Щелкова О.Ю. Медицинская психодиагностика. – СПб.: Изд. центр «Академия», 2003. – 736 с.

18. Филиппова Г.Г. Психология материнства. – М.: Изд-во Института Психотерапии, 2002. – 240 с.

19. Скобло Г.В., Баз Л.Л., Дробинская А.В. Одна депрессия на двоих // Материнство. – 1997. – № 5. – С. 86–88.

ВЛИЯНИЕ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ К МАРИНОБУФАГЕНИНУ НА АКТИВНОСТЬ НА/К–АТФ–АЗЫ ПРИ ПРЕЭКЛАМПСИИ

**В.В. Яковлева¹, Н.Г. Солодовникова¹, Е.В. Фролова², Д.С. Адэр⁴, О.В. Федорова³,
И.Е. Зазерская¹, А.Я. Багров³**

¹ ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития России, Санкт-Петербург, Россия

² Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург, Россия

³ Национальный институт старения, Национальные институты здоровья, Балтимор, Мериленд, США

⁴ Отдел акушерства и гинекологии, университет штата Теннесси, Чаттануга, Теннесси, США.

Яковлева В.В. – младший научный сотрудник НИЛ репродукции и здоровья женщины Институт перинатологии и педиатрии ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова»; **Солодовникова Н.Г.** – кандидат медицинских наук, научный сотрудник НИЛ репродукции и здоровья женщины Институт перинатологии и педиатрии ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова»; **Фролова Е.В.** – научный сотрудник ИЭФиБ им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург; **Федорова О.В.** – кандидат биологических наук, штатный научный исследователь секции артериальной гипертензии Национального института старения, Национальных институтов здоровья; **Адэр С.Д.** – профессор отдела акушерства и гинекологии, университет штата Теннесси; **Зазерская И.Е.** – доктор медицинских наук, заместитель директора Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова»; **Багров А.Я.** – доктор медицинских наук, руководитель секции артериальной гипертензии, Национального института старения, Национальных институтов здоровья.

Контактная информация: ФГБУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова Минздравсоцразвития России», ул. Аккуратова, д. 2, Ст-Петербург, Россия, 197341. E-mail: nahont84@list.ru (Яковалева Валентина Владимировна).

Резюме.

Преэклампсия является одним из наиболее распространенных осложнений беременности, встречающихся в акушерской практике. Данная патология повышает риск преждевременных родов, синдрома задержки развития плода, перинатальных и материнских потерь. Целью данного исследования явилось определение активности На/К–АТФ–азы при физиологической и осложненной преэклампсией беременности, оценка возможности ее восстановления для профилактики ангиоспазма. В исследование включены 2 группы беременных: 1 – контрольная, 2 – основная. Контрольную группу составили 6 здоровых нормотензивных беременных: возраст 28 + 2 лет, срок беременности 39 + 0,4 недель. Основная – 7 больных преэклампсией: возраст 29 + 2 лет, срок беременности 39 + 0,5 недель, систолическое артериальное давление 157 + 5 мм рт. ст., диастолическое артериальное давление 94 + 2 мм рт. ст., экскреция белка с мочой 2.12 ± 0.46 г/сут., средняя оценка по шкале Савельевой Г.М. – 9 баллов. Уровень маринобуфагенина определяли иммунофлуорометрическим методом, активность На/К–АТФазы определяли методом Chen в модификации А.М. Казенного и М.Н. Масловой. Повышение содержания маринобуфагенина в плазме крови при преэклампсии сопровождалось 50% угнетением активности На/К–АТФазы в эритроцитах, относительно контрольной группы (1.47 ± 0.1716 мкмолФн/мл/час и 2.65 ± 0.16 мкмолФн/мл/час соответственно ($P < 0,01$)). При инкубации эритроцитов в присутствии моноклональных антител к маринобуфагенину получено восстановление активности На/К–АТФазы до 90,9% от значений контрольной группы (2.41 мкмолФн/мл/час $P < 0,01$). В настоящем исследовании анализ эффективности моноклональных антител показал на способность восстановления активности На/К–АТФазы эритроцитов при преэклампсии при взаимодействии с кардиотоническими стероидами, в частности с маринобуфагенином. Моноклональные антитела к маринобуфагенину обладают высокой активностью, что свидетельствует о принципиальной возможности применения их в клинике для нейтрализации кардиотонических стероидов.

Ключевые слова: преэклампсия, кардиотонические стероиды, На/К–АТФаза, иммунонейтрализация, моноклональные антитела, Диджибин, Диджифаб, маринобуфагенин.

EFFECT OF MONOCLONAL ANTIBODIES TO MARINOBUFAGENINI ON THE ACTIVITY OF NA / K-ATPASE IN PRE-ECLAMPSIA.

*V.V. Yakovleva¹, N.G. Solodovnikova¹, E.V. Frolova², O.V. Fedorova⁴, C.D. Adair³,
I.E. Zazerskaya¹ A.Y. Bagrov⁴*

¹Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, Saint-Petersburg, Russia

²Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, Saint Petersburg, Russia

³Department of Obstetrics and Gynecology, University of Tennessee, Chattanooga, Tennessee, USA

⁴National Institute on Aging, National Institutes of Health, Baltimore, Maryland, USA

Corresponding author: Almazov Federal Heart and Endocrinology Centre, 2Akkuratova st., St Petersburg, Russia, 197341. E-mail: yhont84@list.ru (Valentina V. Yakovleva – junior researcher of Laboratory Reproduction and Women's Health of Institute of Perinatology and Pediatrics of Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre).

Abstract.

Preeclampsia is one of the most common complications of pregnancy, occurring in obstetric practice. This pathology increases the risk of premature birth, developmental delay syndrome fetal, perinatal and maternal deaths. The aim of this study was to determine the activity of Na/K-ATPase in physiological and complicated pregnancy preeclampsia, assess the possibility of its restoration to prevent angiospasm. The study included two groups of pregnant women: 1 – control, 2 – the main one. The control group consisted of healthy normotensive pregnant 6: age 28 + 2 years, gestational age 39 + 0.4 weeks. Summary – 7 patients with pre-eclampsia: age 29 + 2 years, gestational age 39 + 0.5 weeks, systolic blood pressure 157 + 5 mm Hg, diastolic blood pressure 94 + 2 mm Hg, urinary protein excretion 2.12 ± 0.46 g / day, the average score on a scale Saveleva GM – 9 points. Level marinobufagenina determined fluoroimmunoassays, the activity of Na/K-ATPase activity was determined by a modification of Chen AM Treasury and MN Maslova. Elevated plasma levels marinobufagenina in preeclampsia accompanied by 50% inhibition of the activity of Na/K-ATPase activity in red blood cells, relative to the control group (1.47 ± 0.1716 mkmolFn/ml/h and 2.65 ± 0.16 mkmolFn/ml/h respectively ($P < 0.01$)). Upon incubation of erythrocytes in the presence of monoclonal antibodies to marinobufageninu received rehabilitation activity Na / K-ATPase activity to 90.9% from the values of the control group (2.41 mkmolFn/ml/h $P < 0.01$). This study analyzes the effectiveness of monoclonal antibodies has shown the ability to restore the activity of Na/K-ATPase in erythrocytes preeclampsii interacting with cardiotonic steroids, in particular with marinobufageninom. Monoclonal antibodies to marinobufageninu highly active, indicating that in principle the possibility of using them in the clinic for the neutralization of cardiac steroids.

Key words: Preeclampsia, Cardiotonic steroids, Na/K-ATPase, immunoneutralization, Monoclonal antibody, Digibind, DigiFab, Marinobufagenin.

Статья поступила в редакцию: 24.10.2011, принята к печати 16.11.2011.

Преэклампсия является одним из наиболее распространенных осложнений беременности, встречающихся в акушерской практике. Данная патология повышает риск преждевременных родов, синдрома задержки развития плода, перинатальных и материнских потерь [1]. Несмотря на многочисленные исследования, до настоящего времени причины развития преэклампсии неясны [2]. Однако общепризнано, что ключевым звеном патогенеза заболевания является эндотелиальная дисфункция, которая сопровождается дисбалансом различных факторов.

В последнее время уделяется внимание кардиотоническим стероидам в развитии артериальной гипертензии [3–5]. У человека выявлено несколько эндогенных кардиотонических стероидов. Среди них наиболее изучены: оубаин, относящийся к классу карденолидов, и маринобуфагенин, из класса буфадиенолидов. Физиологической функцией эндогенных стероидов является поддержание гомеостаза натрия и регуляция натрийуреза на уровне почек путем связывания с Na/K-АТФ-азой. Они не только ингибируют трансмембранный транспорт моновалентных катионов, а также активируют Src-EGF-опосредованный путь клеточной сигнализации, вызывая вазоконстрик-

цию [5]. Содержание маринобуфагенина в плазме крови возрастает при увеличении объема циркулирующей жидкости и при задержке натрия – у больных эссенциальной гипертензией и хронической почечной недостаточностью, при застойной недостаточности кровообращения [6]. После внедрения в практику иммунологических методов определения отдельных КТС было показано, что развитие тяжелой преэклампсии сопровождается повышением концентрации оубаина и маринобуфагенина [3–5].

Изучая возможности восстановления активности Na/K-АТФ-азы, происходит поиск веществ нейтрализующих кардиотонические стероиды. К одному из таких активных веществ относятся моноклональные антитела к маринобуфагенину. Данные антитела получены при иммунизации мышей иммуногеном (маринобуфагенин сопряженный с бычьим сывороточным альбумином), по методике описанной ранее Багровым А.Я. и соавт. [7,12].

Целью нашего исследования явилось определение активности Na/K-АТФ-азы при физиологической и осложненной преэклампсией беременности, оценка возможности ее восстановления для профилактики ангиоспазма.

Материал и методы

В исследование включены 2 группы беременных: 1-я – контрольная, 2-я – основная. Контрольную группу составляли женщины с физиологически протекающей беременностью без соматических заболеваний на доношенном сроке. Основную группу – женщины с преэклампсией на доношенном сроке. Критериями преэклампсии являются повышение АД > 139/89 мм рт.ст., протеинурия > 0,3 г/сут. и отеки. Критерии исключения: артериальная гипертензия и хронические сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе, хронические заболевания почек и печени, эндокринная патология, ожирение 3 ст.

Контрольную группу составили 6 здоровых нормотензивных беременных: возраст 28 ± 2 лет, срок беременности $39 \pm 0,4$ недель. Основную – 7 больных преэклампсией в возрасте 29 ± 2 лет, при сроке беременности $39 \pm 0,5$ недель. При этом имело место среднее систолическое артериальное давление 157 ± 5 мм рт.ст., диастолическое артериальное давление 94 ± 2 мм рт.ст., экскреция белка с мочой 2.12 ± 0.46 г/сут., средняя оценка по шкале Савельевой Г.М. – 9 баллов.

Пациенты были обследованы в течение первых 3–6 часов после госпитализации. После физикального осмотра и сбора анамнеза обследуемых производился забор 10 мл венозной крови в гепаринизированные пробирки. Из каждой пробы 4 мл крови центрифугировано (1,500 g; 15 минут) и полученная плазма подвергнута замораживанию на хранение при температуре -20°C для иммунофлуорометрического определения содержания маринобуфагенина по ранее описанному методу [7].

В 6 мл крови по ранее описанной методике определяли активность Na/K-АТФазы в эритроцитах в присутствии и в отсутствие моноклональных антител к маринобуфагенину [11]. Антитела к МБГ использовали в концентрации, реверсирующей IC₅₀ по угнетению Na/K-АТФазы из мозгового вещества почек крыс линии Sprague-Dawley (альфа-1 изоформа), по описанной методике в работах Багрова А.Я. и соавт. [8].

Аликвоты плазмы крови пациенток с преэклампсией и обследованных из контрольной группы экстрагировали на C-18 обратно-фазных картриджах 80% ацетонитрилом [9]. Содержание КТС в индивидуальных образцах определяли иммунофлуорометрическим методом, как описано ранее [7].

Результаты обрабатывали статистически (программа GraphPad Prism 3) с использованием однофакторного дисперсионного анализа с последующим post hoc анализом (тест Ньюмена-Кульса). Для парного сравнения использовали t-тест.

Результаты и обсуждение

У беременных с преэклампсией получены следующие показатели уровня маринобуфагенина – $1,056$ нМ, а в контрольной группе концентрация этого гормона – $0,421$ нМ. При этом активность Na/K-АТФазы у беременных с преэклампсией составила $1,47 \pm 0,1716$ мкмолФн/мл/час, а в контрольной группе – $2,65 \pm 0,16$ мкмолФн/мл/час ($P < 0,01$). Таким образом, повышение содержания маринобуфагенина в плазме крови при преэклампсии

в 2,5 раза сопровождалось 50% угнетением активности Na/K-АТФазы в эритроцитах, относительно контрольной группы.

Полученные данные подтверждают ранее опубликованные результаты, согласно которым развитие преэклампсии сопровождается повышением концентрации маринобуфагенина в плазме крови [4, 7, 9, 10].

При инкубации эритроцитов в присутствии моноклональных антител к маринобуфагенину получено восстановление активности Na/K-АТФазы до уровня $2,41$ мкмолФн/мл/час. Таким образом, присоединение в инкубат антител к маринобуфагенину, *in vitro*, приводит к восстановлению активности Na/K-АТФазы эритроцитов практически до уровня значений контрольной группы (90,9%).

В настоящем исследовании анализ эффективности моноклональных антител показал на способность восстановления активности Na/K-АТФазы эритроцитов при преэклампсии, путем взаимодействия данных веществ с кардиотоническими стероидами, в частности с маринобуфагенином. В литературе за 20 лет описаны успешные случаи применения поликлональных антител при преэклампсии. Одним из таких препаратов является Digibind (Glaxo Smith Kline), представленный фаb-фрагментами аффинно-очищенных поликлональных антител к дигоксину. В 2011 г. продукция Digibind была прекращена и единственным препаратом антител к дигоксину, зарегистрированным Администрацией по контролю качества лекарственных препаратов и продуктов питания США (Food and Drug Administration) является Digifab (BTG International Ltd., Великобритания). При сравнении их способности по восстановлению Na/K-АТФазы эритроцитов при преэклампсии, по данным Багрова А.Я. и соавт. [13], они уступают моноклональным антителам к маринобуфагенину и составляет 79,2% для Digibind, и 77,4% для Digifab. Также, по данным литературы моноклональные антитела к маринобуфагенину обладают большей селективностью к маринобуфагенину, чем поликлональные антитела к дигоксину [13, 14].

Моноклональные антитела к маринобуфагенину обладают наибольшей активностью (по сравнению с поликлональными), что свидетельствует о принципиальной возможности применения их в клинике для нейтрализации кардиотонических стероидов с целью лечения и профилактики ангиоспазма при преэклампсии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. MacKay A.P., Berg C.J., Atrash H.K. Pregnancy-related mortality from preeclampsia and eclampsia // *Obstet. Gynecol.* – 2001. – Vol. 97. – P. 533–538.
2. Sibai B., Dekker G., Kupferminc M. Pre-eclampsia // *Lancet.* – 2005. – Vol. 365. – P. 785–799.
3. Graves S.W. The possible role of digitalis-like factors in pregnancy-induced hypertension // *Hypertension.* – 1987. – № 10. – P. 184–186.
4. Lopatin D.A., Ailamazian E.K., Dmitrieva R.I. et al. Circulating bufodienolide and cardenolide sodium pump inhibitors in preeclampsia // *J. Hypertens.* – 1999. – № 17. – P. 1179–1187.
5. Bagrov A.Y., Shapiro J.I., Fedorova O.V. Endogenous cardiotonic steroids: physiology, pharmacology and novel therapeutic targets // *Pharmacol. Rev.* – 2009. – Vol. 61. – P. 9–38.

6. *Fedorova O.V., Shapiro J.I., Bagrov A.Y.* Endogenous cardiotonic steroids and hypertension // *Biochem. Biophys. Acta – Molecular Basis of Disease.* – 2010. – Vol. 1802. – P. 1230–1236.
7. *Fedorova O.V., Simbirtsev A.S., Kolodkin N.I. et al.* Monoclonal antibody to an endogenous bufadienolide, marinobufagenin, reverses preeclampsia-induced Na/K-ATPase inhibition in lowers blood pressure in NaCl-sensitive hypertension // *J. Hypertens.* – 2008. – № 26. – P. 2414–2425.
8. *Fedorova O.V., Lakatta E.G., Bagrov A.Y.* Differential effects of acute NaCl loading on endogenous ouabain-like and marinobufagenin-like ligands of the sodium pump in Dahl hypertensive rats // *Circulation.* – 2000. – Vol. 102. – P. 3009–3014.
9. *Fedorova O.V., Tapilskaya N.I., Bzhelyansky A.M. et al.* Interaction of Digibind with endogenous cardiotonic steroids from preeclamptic placentae // *J. Hypertension.* – 2010. – № 28. – P. 361–366.
10. *Fedorova O.V., Kolodkin N.I., Agalakova N.I. et al.* Antibody to marinobufagenin lowers blood pressure in pregnant rats on a high NaCl intake // *J. Hypertens.* – 2005. – № 23. – P. 835–842.
11. *Adair C.D., Buckalew V.M., Kipikasa J. et al.* Repeated dosing of digoxin-fragmented antibody in preterm eclampsia // *J. Perinatol.* – 2009. – № 29. – P. 163–165.
12. *Bagrov A.Y., Fedorova O.V., Dmitrieva R.I., French A.W., Anderson D.E.* Plasma marinobufagenin-like and ouabain-like immunoreactivity during acute saline volume expansion in anesthetized dogs // *Cardiovasc. Res.* – 1996. – Vol. 206. – P. 296–305.
13. *Яковлева В.В., Зазерская И.Е., Иванов Д.О. и др.* Оценка уровня маринобуфагенина у беременных с преэклампсией // *Бюллетень ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова.* – 2011. – Приложение. – С. 132–133.
14. *Яковлева В.В., Солодовникова Н.Г., Фролова Е.В. и др.* DIGIFAB и иммунонейтрализация кардиотонических стероидов при преэклампсии // *Артериальная гипертензия.* – 2011. – Т. 17, № 4. – С. 391–396.

НАРУШЕНИЯ ПИТАНИЯ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН

Е.Ю. Гуркина, С.А. Зорина

*ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития России,
Санкт-Петербург, Россия*

Елена Юрьевна Гуркина – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник НИЛ диагностики и лечения патологии детского возраста, Институт перинатологии и педиатрии ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова»; **Светлана Анатольевна Зорина** – научный сотрудник НИЛ диагностики и лечения патологии детского возраста, Институт перинатологии и педиатрии ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова».

Контактная информация: ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова Минздравсоцразвития России», Институт перинатологии и педиатрии, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341. E-mail: geljagurkina@mail.ru (Гуркина Елена Юрьевна).

Резюме.

Проведено анкетирование 100 беременных женщин для оценки адекватности их питания. У значительного числа опрошенных были выявлены различные факторы, свидетельствующие о недостаточности и несбалансированности питания беременных.

Ключевые слова: питание беременной, витамины.

NUTRITIONAL DISORDERS IN PREGNANT WOMEN

E. Yu. Gurkina, S. A. Zorina

Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, Saint-Petersburg, Russia

Corresponding author: Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, 2 Akkuratova st., St Petersburg, Russia, 197341. E-mail: geljagurkina@mail.ru (Elena Yu. Gurkina – PhD, Senior Fellow Research Laboratory «Diagnosis and treatment of diseases of childhood», Institute of perinatology and pediatrics, Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre).

Abstract.

The questioning of 100 pregnant women was carried out to estimate the adequacy of their nutrition. Different factors showing the nutrition insufficiency were found in a great amount of the interviewed women.

Key words: a food of the pregnant woman, vitamins.

Статья поступила в редакцию: 30.10.2011, принята к печати 28.11.2011.

Актуальность. Обеспеченность организма женщины всеми необходимыми нутриентами, витаминами и микроэлементами – бесспорный фактор, способствующий наступлению желанной беременности, ее физиологическому течению и нормальному развитию плода.

Доказано наличие прямой связи между дефицитом основных макро и микронутриентов и частотой гестозов, гипотрофией и гипоксией плода [1-4].

В то же время исследования последних десяти лет, проводимые лабораторией обмена витаминов и минеральных веществ Института питания РАМН, свидетельствуют о широком распространении дефицита витаминов среди беременных женщин во всех регионах нашей страны. Так, дефицит витаминов группы В выявляется у 20–100% обследованных, аскорбиновой кислоты – у 13–50%, каротиноидов – 25–94% при относительно хорошей обеспеченности витаминами А и Е [5].

Такая ситуация вызвана с одной стороны тем, что потребность организма в витаминах и микроэлементах во время беременности возрастает почти в 1,5 раза, в то же время рацион питания современного человека не позволяет обеспечить эти возрастающие потребности [5]. Это связано с уменьшением содержания питательных веществ в самих продуктах из-за обеднения почв, использования интенсивных агротехнологий, загрязнения внешней среды. Так по данным японского института питания содержание витамина С и каротина в высокопродуктивных сортах овощей и фруктов, в том числе в цитрусовых, выращенных с применением интенсивной агротехники, в 10–20 раз ниже, чем в дикорастущих сортах. Например, чтобы обеспечить суточную потребность в витамине С необходимо выпивать около 4–5 литров яблочного сока, для обеспечения витаминами группы В необходимо съедать 1 килограмм черного хлеба, а для

поддержания достаточного уровня кальция нужно выпивать 1 литр молока ежедневно. Таким образом, даже сбалансированный по макронутриентному составу рацион питания, является дефицитным по основным витаминам на 20–30%. Причем у 70–80% беременных женщин наблюдается сочетанный дефицит трех и более витаминов. Важно отметить, что полигиповитаминозные состояния развиваются независимо от возраста, времени года, места проживания, профессиональной принадлежности и социального статуса женщин [4, 6, 7].

Среди наиболее распространенных дефицитных состояний для беременной женщины большое значение имеют недостаток фолиевой кислоты, аскорбиновой кислоты, железа и кальция.

Исследования института питания РАМН показали, что более 70% беременных женщин испытывают дефицит фолиевой кислоты. Это связано с тем, что 90% фолиевой кислоты разрушается при кулинарной обработке, а потребность в ней во время беременности возрастает в 2 раза, поэтому невозможно обеспечить достаточный уровень фолиевой кислоты только питанием [2, 5, 8].

Фолиевая кислота особенно необходима как на ранних сроках беременности, так и после рождения ребенка. Дефицит именно этого витамина приводит к грубым (часто несовместимым с жизнью) порокам развития нервной системы, а также произвольным выкидышам, преждевременному старению плаценты, невынашиванию. Недостаток фолиевой кислоты имеет и отдаленные последствия: нарушение обмена аминокислот, содержащих серу, приводит накоплению в крови гомоцистеина – аминокислоты, оказывающей повреждающее действие на стенку кровеносных сосудов, что, в свою очередь, способствует развитию атеросклероза и ассоциированных с ним заболеваний, таких как инфаркт миокарда и мозговой ишемический инсульт [8].

Известно, что все беременные имеют повышенный риск развития железодефицитных состояний. За последние 10 лет распространенность анемий среди беременных женщин значительно возросла, и колеблется в пределах от 21 до 80%. Среди анемий беременных 75–90% составляют железодефицитные анемии (ЖДА). Изменение пищевых пристрастий у беременных приводит к тому, что продукты богатые железом (мясо, субпродукты) потребляются ими в недостаточном количестве. Поэтому чтобы достичь адекватного уровня поступления железа необходимо дополнительное назначение железа в составе витаминно-минеральных комплексов. Дефицит железа во время беременности имеет тяжелые последствия, как для матери, так и для ребенка: анемия, угроза преждевременных родов, невынашивание беременности, утяжеление течения гестозов, отставание в психомоторном развитии [2, 5]. В связи с этим, по рекомендациям экспертов ВОЗ все беременные в профилактических целях, на протяжении II и III триместров беременности и в первые 6 мес. лактации должны получать препараты железа [9].

Известно, что каждая пятая беременная женщина в III триместре имеет симптомы недостатка кальция. У беременных женщин потребность в кальции достаточно высока и составляет 1000–1200 мг в сутки. Это

связано с тем, что растущему плоду в большом количестве нужен кальций как для роста костей и зубов, так и для формирования нервной системы, сердца и мышц, он необходим для развития всех тканей ребенка, включая нервные клетки, внутренние органы, скелет, ткани глаз, ушей, кожи, волос и ногтей. Кроме того, дефицит кальция повышает риск невынашивания беременности, гестозов, фетоплацентарной недостаточности, а также приводит к остеопорозу [10–13].

К рождению плод должен накопить до 25 000 мг кальция [12]. Этот запас нужен, в первую очередь, для развития костной и мышечной систем. Недостаток кальция у детей раннего возраста приводит к формированию рахита, кариеса.

Витамин С важен на всех этапах беременности: он необходим для развития плодного яйца, играет важную роль в стимуляции деятельности эндокринных желез, способствует лучшему усвоению железа. Недостаток аскорбиновой кислоты приводит к угрозе невынашивания, преждевременным родам, возникновению варикозного расширения вен [7, 8].

Важно отметить, что человек не в состоянии синтезировать и накопить этот витамин, он получает его только с пищей. К тому же при кулинарной обработке 50% витамина разрушается. Видимо, с этим связан высокий процент дефицита витамина С у беременных женщин.

Материалы методы. Было проведено анкетирование 100 беременных женщин (20–38 недель беременности). Анкета для беременных, разработанная сотрудниками Института перинатологии и педиатрии, включала анализ социально-экономического статуса, течения беременности, вредных привычек, режима и качественного состава питания.

Результаты. Среди опрошенных беременных значительная часть – 75% (n = 75) имела высшее образование, остальные 25% (n = 25) – среднее. Уровень дохода, позволяющий обеспечить достаточное питание матери (более 10 тысяч рублей на человека [14]) имели 82% (n = 82) женщин. Среди опрошенных матерей 30% (n = 30) курили до беременности, но бросили после ее наступления. Изредка употребляли алкоголь во время беременности 14% (n = 14) проанкетированных. Проведенное нами анкетирование выявило целый ряд типичных нарушений питания у беременных женщин. Так, несмотря на частые и регулярные приемы пищи (98% питались от 3 до 6 раз в день) только 28% ежедневно употребляли мясные продукты, остальные получали мясо изредка или несколько раз в неделю, 4% (n = 4) практиковали вегетарианство во время беременности. При этом у 25% (n = 25) была выявлена анемия беременных. Только 58% (n = 58) беременных ответили, что ежедневно получали молочные продукты. Хотя 96% (n = 96) женщин по данным анкетирования ежедневно употребляли фрукты и овощи, современные исследования доказывают невозможность обеспечить потребность беременной женщины в витаминах и микроэлементах только за счет продуктов питания. Что обуславливает необходимость применения поливитаминных комплексов для беременных. По данным нашего анкетирования только 32% (n = 32) женщин принимали поливитаминные препараты, токоферола ацетат получали 20% (n = 20), фолиевую кислоту

38% (n = 38), препараты йода 18% (n = 18). Специальные смеси для беременных, которые могут покрыть возрастающие потребности будущих матерей употребляли всего 18% (n = 18), а обогащенные витаминами соки для беременных – 12% (n = 12). Несмотря на очевидные нарушения в питании опрошенных женщин, только 25% (n = 25) выразили желание получать дополнительную информацию о питании беременной. Возможно это связано с доступностью информации такого рода в средствах массовой информации. Так подавляющее большинство беременных (71%) получают интересующую их информацию из интернета, 53% из специализированных журналов. Профессиональные источники информации: лечащий врач, курсы для беременных оказались востребованы в гораздо меньшей степени (48 и 36% соответственно).

Обращает на себя внимание и то, что 10% (n = 10) женщин уже на этапе беременности заявили о нежелании кормить будущего ребенка грудью. Учитывая возрастающую в нашей стране тенденцию к раннему отказу от грудного вскармливания, целесообразно выявлять эту группу на этапе беременности с целью формирования доминанты кормящей матери и мотивации на грудное кормление.

Вывод. Проведенное исследование показало, что даже беременные, имеющие достаточный уровень дохода, относящиеся к социально-благополучным слоям общества имеют дефекты питания, что может отражаться как на течении беременности, так и на развитии плода. Все это обуславливает необходимость пристального внимания к данной проблеме специалистов различного профиля и необходимость проведения масштабной научно-просветительской работы среди беременных, начиная с ранних сроков.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Детские болезни / Том Лиссойер, Грехем Клэйден ; перевод с англ. под ред Н.А.Геппе. – М.: ООО «Рид Эсливер», 2010. – 592 с.
2. Макаров И.О., Шешукова Н.А., Овсянникова Т.В. Особенности прегравидарной подготовки у женщин с инфекционным генезом невынашивания беременности // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2011. – №1. – С. 5-7.
3. Педиатрия: учебник для мед. вузов/под ред. Н.П.Шабалова. – 5 изд., испр. и доп. — Спб.: СпецЛит, 2010. – С. 935
4. Педиатрия : национальное руководство. Т. 1 / Под ред. А.А. Баранова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1024 с.
5. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. Методические рекомендации. МР 2.3.1.2432-08 // [Электронный ресурс]. URL: <http://rospotrebнадзор.ru/document/ukaz> (дата обращения: 14.04.2012).
6. Гуркина Е.Ю., Зорина С.А. Особенности питания беременных женщин в условиях мегаполиса // Бюллетень ФЦСКЭ им. В. А. Алмазова. Тезисы VI Междисциплинарной конференции по акушерству, перинатологии, неонатологии «Здоровая женщина – здоровый новорожденный» 6-7 октября 2011 года, Санкт-Петербург. – 2011. – Прил. 4. – С. 33
7. Гуркина Е.Ю., Зорина С.А., Хомич М.М. Правильное питание беременной – залог здоровья ребенка // Материалы VI Российского форума «Здоровое питание с рождения: медицина, образование, пищевые технологии. Санкт-Петербург – 2011». – 2011. – С. 30
8. Тутельян В.А., Спиричев В.Б., Суханов Б.П., Кудашева В.А. Микронутриенты в питании здорового и больного человека. Справочное руководство по витаминам и минеральным веществам: руководство для последипломного образования врачей. – М.: Колос, 2002. – 29 с.
9. Зорина С.А., Леонова И.А., Юрьев В.В. Гемопэтические факторы и факторы риска развития анемии у детей на первом году жизни // Материалы VI Российского форума «Здоровое питание с рождения: медицина, образование, пищевые технологии. Санкт-Петербург – 2011». – 2011. – С. 5.
10. Торчинов А.М., Доронин Г.Л., Мазуркевич М.В., Науменко М.Г., Кравченко О.В. Состояние фетоплацентарного комплекса по данным эхографии при применении препаратов кальция во время беременности // Гинекология. – 2006. – № 1. – С. 6-8.
11. Щербаковская Э.А., Кочеткова Е.А., Гельцер Б.И. Кальций Д3-Никомед в профилактике остеоперических осложнений у беременных с гестозами // Гинекология. – 2002. – № 4. – С. 11.
12. Щербаковская Э.А., Кочеткова Е.А., Гельцер Б.И. Кальций-фосфорный обмен и костный метаболизм при нормально протекающей беременности и осложненной поздним токсикозом (обзор литературы) // Гинекология. – 2001. – Т. 3., № 5. – С. 18–23.
13. Щербаковская Э.А., Гельцер Б.И. Патологические аспекты остеопении и остеопороза при беременности // Российские медицинские вести. – 2003. – № 2. – С. 28–33.
14. Леонова И.А. Оценка состояния здоровья, условий и образа жизни школьников в семьях с различным уровнем материального достатка / Автореф. дис. канд. мед. наук. – СПб., 2008. – 16 с.

ПРОБЛЕМА КРОВОТЕЧЕНИЙ ПОСЛЕ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ И ПРЕДРОДОВОЕ АУТОГЕМОДОНОРСТВО

В.В. Ветров¹, Т.А. Дудниченко², В.Е. Васильев¹, Д.О. Иванов¹, М.С. Сентябрева¹

¹ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития России,
Санкт-Петербург, Россия

²ГОУ Северо-Западный Государственный Медицинский Университет им. И.И. Мечникова,
Санкт-Петербург, Россия

Ветров Владимир Васильевич – доктор медицинских наук, старший научный сотрудник, Институт перинатологии и педиатрии ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А.Алмазова»; **Дудниченко Татьяна Александровна** – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии с курсом репродуктологии ГОУ СЗГМУ им. И.И.Мечникова; **Васильев Владимир Егорович** – кандидат медицинских наук, заведующий НИЛ физиологии и патологии беременности Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «ФЦСКЭ им В.А. Алмазова»; **Иванов Дмитрий Олегович** – доктор медицинской наук, директор Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова»; **Сентябрева Мария Сергеевна** – научный сотрудник Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «ФЦСКЭ им В.А. Алмазова».

Контактная информация: ФГБУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова Минздравсоцразвития России», Институт перинатологии и педиатрии, ул. Аккуратова, д. 2, Ст-Петербург, Россия, 197341. Тел.: +7 (812) 272-89-69. E-mail: vetrovplasma@mail.ru (Ветров Владимир Васильевич).

Резюме.

Обзор литературы посвящен проблеме кровотечений после оперативных родов и предродовому аутогемодонорству.

Ключевые слова: кровотечение, беременность, кесарево сечение, кровь, инфузионная терапия, аутоплазмодонорство.

THE PROBLEM OF HEMORRAGIE AFTER CESAREAN SECTON AND AUTOHEMODONATION BY DELIVERY

V.V. Vetrov¹, T.A. Dudnichenko², V.E. Vasiliev¹, D.O. Ivanov¹, M.C. Sentyabreva¹

¹Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, Saint-Petersburg, Russia

²Northwest State Mechnikov Medical University, Saint-Petersburg, Russia

Corresponding author: Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, Institute of perinatology and pediatrics, 2 Akkuratova st., St Petersburg, Russia, 197341. Tel.: +7 (812) 272-89-69. E-mail: vetrovplasma@mail.ru (Vladimir V. Vetrov – MD, senior researcher of Institute of perinatology and pediatrics of Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre).

Abstract.

The review data of literature about problem of hemorrhage after cesarean section and autodonation by delivery are given.

Key words: hemorrhage, pregnancy, cesarean section, blood, infusion therapy, autoplasmadonation.

Статья поступила в редакцию: 27.10.2011, принята к печати 26.11.2011.

Послеродовые кровотечения остаются в России одной из главных причин материнской смертности, частота их увеличивается и отмечаются они в 4–8% всех родов [1–3]. Многие авторы считают, что возрастание числа случаев патологической кровопотери в родах обусловлено двумя взаимно обусловленными причинами: увеличением частоты кесарева сечения (КС) и случаев патологии прикрепления плаценты [4, 5]. Обе эти причины нераз-

рывно связаны между собой. Так, по данным Ж.Е. Пахомовой и Р.Ф. Даминова (2010) у 29 из 56 (51,8%) женщин с рубцом на матке после бывшего в анамнезе КС имелось предлежание плаценты; у всех женщин были осложнения беременности, а перинатальная смертность составила 29% [6].

Согласно статистическим данным, в середине прошлого века КС проводили в 3,5 – 4% случаев ко всем

родам, а в конце века – уже у 15% женщин [7, 8]. Сегодня в России ведущим показанием для операции является именно рубец на матке после КС, и в разных клиниках частота абдоминального родоразрешения составляет 13 – 57% от всех родов, что значительно усложняет работу акушерских стационаров из-за возникновения многих проблем [9, 10].

По данным разных авторов кровопотеря при плановом КС составляет 714–870 мл и значительно увеличивается при сопутствующих состояниях: тромбофилиях, миоме матки, многоводии, многоплодии, предлежании плаценты, наличии спаек в брюшной полости, преэклампсии и пр. [11, 12]. Замещение «обычной» кровопотери (700–800 мл (до 15% от расчетного объема циркулирующей крови – ОЦК)) донорскими гемопрепаратами из-за высокого риска посттрансфузионных осложнений нежелательно, а искусственные кровезаменители обладают рядом недостатков [13]. В частности, коллоидные производные дестрана могут вызвать повышенную кровоточивость тканей операционного поля, спровоцировать развитие оксидативного стресса в организме женщины [14, 15].

При КС в кровеносное русло попадают околоплодные воды, тканевые факторы плаценты, обладающие выраженным тромбопластическим действием с угрозой развития ДВС-синдрома и геморрагического шока [16]. В этих условиях потребность в инфузионно-трансфузионной терапии (ИТТ) увеличивается, но зачастую эта терапия некачественная по составу, и проводится в недостаточном, или, наоборот, в избыточном объеме [17]. Массивная ИТП на фоне нарушенной проницаемости капилляров может привести к серьезным осложнениям, вплоть до респираторного дистресс-синдрома взрослых, а при определенных обстоятельствах – и к набуханию вещества головного мозга [18]. При геморрагическом шоке общий объем ИТТ должен быть больше кровопотери (дефицита ОЦК) в два раза и лучше всего следует последовательно применять в соотношении 2:1 соответственно кристаллоидные и коллоидные растворы. При этом доля донорской свежзамороженной плазмы в общем объеме ИТТ должна составлять не менее 20% (15–20 мл/кг), что позволяет в большинстве случаев обойтись без использования эритроцитсодержащих сред [19]. Автор подчеркивает, что при массивной кровопотере больным следует рано вводить донорскую СЗП. Это позволяет избежать рецидивов кровотечения и сохранить репродуктивную функцию у женщин. В то же время введение донорской эритроцитарной массы (ЭМ) в первые часы борьбы с кровотечением не оправдано и опасно в плане развития гемотрансфузионных осложнений [19].

Из-за совокупности неблагоприятных факторов (травма, наркоз и пр.) на фоне патологической кровопотери, гипоксии и микроциркуляторных нарушений в организме повреждаются мембраны клеток крови, эндотелия сосудов легких, почек и других жизненно важных органов и возможно формирование синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) [20]. Развитие СПОН идет «рука об руку» с прогрессирующим эндотоксикозом и защитной системной воспалительной реакцией, инфекционного или не инфекционного генеза, с секвестрацией форменных элементов крови в спавшихся периферичес-

ких сосудах, что требует проведения «надтрансфузий», то есть проведения инфузионно – трансфузионной терапии (ИТТ) в объемах, превышающих учтенную кровопотерю [21].

В свою очередь, переливания массивных доз донорской крови может способствовать усугублению полиорганной недостаточности, вплоть до развития болезни «трансплантат против хозяина» [22, 23].

В последние годы в программах лечения острой акушерской кровопотери преобладает заместительный принцип возмещения недостающих организму компонентов крови. Однако, в каждом четвертом случае гемокомпоненты вводятся избыточно и поэтому опытные специалисты подчеркивают, что переливание больным переносчиков газов крови (эритроцитов) показано только при потере лишь 25 – 30% ОЦК, при снижении в крови уровня гемоглобина ниже 70–80 г/л, гематокрита ниже 25% [24, 25].

Рекомендации по ограничению применения гемотрансфузионных средств отнюдь не случайны: в семи из 100 случаев материнская смертность была причинно связана с переливаниями крови [26]. Гемопрепараты не только опасны (иммунная несовместимость, пирогенные реакции и пр.), но и в большом дефиците: за последние годы число доноров сократилось с 4 млн. до 1,8 млн. человек и на тысячу человек приходится 13–14 доноров (в среднем по Европе – 40/1000), а в половине субъектов РФ это соотношение достигает 7–9 доноров на тысячу человек. В связи с этим российские клиники обеспечены препаратами крови и плазмы соответственно лишь на 40% и на 10% от нормы [27]. Дефицит гемопрепаратов компенсируется за счет приобретения препаратов крови за рубежом [28].

В России увеличивается количество доноров – носителей ВИЧ инфекции и, учитывая, что тестирование донорской крови в стране производится только на 5 агентов (серологическая реакция на сифилис, антигены вируса гепатита В, антитела к вирусу гепатита С, к ВИЧ-1 и ВИЧ-2), гемотрансфузии являются массовым распространением инфекций среди населения (малярия и пр.) и сделать его полностью безопасным для реципиента невозможно [29]. С целью повышения инфекционной безопасности донорской СЗП ее подвергают шестимесячному карантину, обрабатывают с помощью фильтрационной, сорбционной, фотохимической, озонирующей методик, но указанные меры значительно удорожают стоимость лечения [30, 31].

На фоне вышеуказанных осложнений, обусловленных патологической кровопотерей в родах, возможны и более отдаленные неблагоприятные последствия. В частности, повышенная заболеваемость женщин послеродовыми инфекциями, осложнения при последующих беременностях и родах [32, 33].

Оперативная активность акушеров сопровождается появлением новых проблем и для новорожденных детей. Несмотря на то, что каждая третья операция совершается в интересах плода, нередко дети излекаются с явлениями асфиксии различной степени тяжести, способствующей развитию постгипоксических энцефалопатий [34, 35].

В последние годы, в связи с большой актуальностью послеродовых кровотечений, в акушерскую практику все

более широко внедряются кровесберегающие методы. В частности, предлагается ведение родов у женщин с рубцом на матке через естественные родовые пути, усовершенствуется оперативная техника, при операции профилактически проводят эмболизацию маточных артерий, перевязывают магистральные сосуды, для лечения массивных акушерских кровотечений используются современные кровезаменители, рекомбинантный коагуляционный фактор УПа, баллонная тампонада матки [36–39].

К кровесберегающим технологиям относится, в том числе аутогемодонорство (АГД) которое значительно дешевле и безопаснее, чем использование чужой крови. В США доля аутогемодонорских гемокомпонентов в общем числе заготовок препаратов крови составляет 2,1%, чаще в (29%) эта технология с использованием в среднем 1,5 доз (1 доза – 250 мл) применяется в госпиталях [40, 1].

В России аутогемодонорство развито слабее и от общего числа доноров аутодоноры в 2009 году составили 0,48% (в 2007 году аутодоноры составляли 0,29% от общего числа доноров) [42].

АГД применяется при плановых акушерско-гинекологических операциях с предполагаемой кровопотерей более 15 % ОЦК, при невозможности подбора донорских компонентов крови у пациенток с редкой группой крови, при отказе больных от трансфузии чужой крови по религиозным мотивам [43]. Заготовку аутокрови проводят перед операцией, при интраоперационной нормо-, гипervолемической гемодилюции, при сборе крови из ран, полостей в ходе операции и из дренажей после операции. Каждый из этих методов должен применяться с письменного информированного добровольного согласия больных [44].

Противопоказаниями для предоперационного аутодонорства цельной крови (ЦК) являются: нарушение мозгового кровообращения; сердечная недостаточность 2 ст.; недостаточность регионарного кровообращения 4 ст.; печеночно-почечная недостаточность; дефицит массы тела более 10%; гипотония (систолическое АД не менее 100 мм рт. ст.); бактериемия и вирусемия; геморрагический синдром; распространенный тромбоз; содержание белка в крови менее 60 г/л; нестабильная стенокардия и недавние (до 3 месяцев) инфаркты миокарда; пароксизмальные аритмии и полные блокады проводимости; нарушение сознания вследствие психического заболевания; установленный очаг инфекции (необходима предварительная санация), лейкопения, анемия (эритроциты < 3,0 млн., гемоглобин < 110 г/л), тромбоцитопения (< 180 тыс.), гипопроteinемия (общий белок < 65 г/л). Помимо этого, Совет Европы не рекомендует проводить предварительное резервирование гемокомпонентов у лиц, инфицированных ВИЧ, вирусами гепатитов В и С. Объем разовой предоперационной кроводачи, для лиц с массой тела более 50 кг, не должен превышать 450 мл и по согласованию с лечащим врачом аутодонорам назначаются таблетированные препараты железа, по показаниям – эритропоэтин. Последняя кроводача перед плановой операцией должна быть выполнена за трое суток. Возврат крови осуществляется больным по достижении хирургического гемостаза в ходе операции или в раннем

послеоперационном периоде, лучше с использованием специальных лейкофильтров для уменьшения риска фебрильных негемолитических реакций [45].

Легкие побочные реакции при проведении предоперационной заготовки аутокрови (обморок, головокружение, нарушение сердечного ритма, нерезкое снижение систолического артериального давления) встречаются редко, у 2–5 % женщин. В целях профилактики заготовки компонентов крови не следует проводить натощак, а после процедуры пациентку необходимо напоить чаем, кофе [46].

Доказано, что в целом гемоэксфузия оказывает стимулирующее влияние на адаптационные механизмы организма, о чем свидетельствуют изменения гемодинамики и гемопоэза, повышение фагоцитарной активности лейкоцитов и активация иммунной системы [47]. К недостаткам применения предоперационной заготовки ЦК относят «привязанность» времени проведения операций к срокам взятия и хранения крови, опасность ее инфицирования, возможность развития ятрогенной анемии, сравнительно высокую общую стоимость программы АД [48].

При плановом КС предоперационная однократная эксфузия ЦК или заготовка крови при интраоперационной нормо- и гипervолемической гемодилюции (взятие 200 – 400 мл крови) применяются сравнительно редко, но доказано, что состояние плода и новорожденного при этом не страдает, а ИТТ в виде возврата аутокрови в сочетании с коллоидными и кристаллоидными растворами способствует снижению частоты развития послеоперационной анемии и гнойно-септических заболеваний [49, 50].

При реинфузии собранная при КС кровь направляется в сепаратор интраоперационного аппаратного отмывания эритроцитов «Cell Saver 5», где отмывается изотоническим раствором хлорида натрия (от мекония, околоплодных вод, растворов фурацилина, йода, спирта и т. д.) и возвращается в сосудистое русло. При данном варианте АГД ни разу не использовались донорские гемокомпоненты, течение послеоперационного периода у больных было гладким, эффективно восстанавливались показатели гемоглобина, эритроцитов и гематокрита [51]. Абсолютным противопоказанием к сбору крови при КС служит наличие в брюшной полости кишечного содержимого, относительным – злокачественное новообразование [52].

Послеоперационный сбор (в первые 6 часов) и возврат больным крови, оттекающей по дренажам, на практике выполняется редко. Осложнений не отмечено, а показатели анализов лучше, чем у больных, получавших донорскую кровь [53]. Есть данные о том, что комбинированное применение у больных из группы риска по патологической кровопотере предоперационной заготовки аутокрови, интраоперационного аппаратного отмывания аутоэритроцитов с помощью «Cell Saver 5» и реинфузии «дренажной крови» позволило в 5 раз снизить потребность в донорской крови и в 1,2 раза – донорской СЗП при благоприятном течении послеоперационного периода [54].

В отличие от гемоэксфузий, удаление 250 – 350 мл плазмы не приводит к снижению в крови уровня гемо-

глобина и числа эритроцитов, а восстановление плазменных белков в организме происходит за 16–18 часов [55]. В динамике при взятии плазмы у доноров улучшаются показатели анализов крови, функций печени, почек, сердечно-сосудистой иммунной, гипоталамо-гипофизарно-гонадной, свертывающей систем [56].

Одно из первых в России сообщений о применении аутоплазмы (АП) при плановом КС принадлежит А.Н. Дюгееву и М.Д. Фомину (1995) [57]. По данным специалистов Центра перинатологии РАМН (г. Москва), аутоплазмодонорство у беременных безвредно, позволяет варьировать сроками выполнения операции, не требует применения препаратов железа, дающих ряд побочных эффектов, в частности, снижают моторику желудочно-кишечного тракта. Операционная кровопотеря при КС легко купируется возмещением только АП и кристаллоидными растворами. Другими преимуществами заготовки АП является то, что она дольше хранится, чем кровь, а при субклинических проявлениях ДВС-синдрома больным требуется возмещение именно коагуляционного потенциала крови. Поэтому авторы рекомендуют беременным из группы риска по кровотечению запасать 600 мл АП за две процедуры (через 48 часов) малообъемного плазмафереза (ПА), противопоказаниями для которого служат: общий белок крови менее 50 г/л, гемоглобин крови менее 100 г/л, гипокоагуляция. Методика позволяет при минимуме применения донорских гемопрепаратов снизить в два раза число случаев патологической кровопотери, и до 5,5% – число послеоперационных воспалительных осложнений [58]. Близкие к этим данные, получены другими авторами, применявшими АП у беременных, страдающих железодефицитной анемией [59,60].

Некоторые авторы считают, что заготовка АП абсолютно противопоказана беременным с преэклампсией, с анемией [61]. Однако беременные, страдающие именно этой патологией входят в группу высокого риска по развитию кровотечений в родах. При преэклампсии широко применяется лечебный центрифужный ПА, к недостаткам которого относится временное взятие из сосудистого русла 400–500 мл крови и переливание небезопасной донорской СЗП с целью восполнения потерь белка [62]. На сегодня разработана более безопасная отечественная методика мембранного плазмафереза (плазмофилтраты «ПФМ-800», «Роса»), при котором временная потеря крови в экстракорпоральный контур составляет всего 60 мл. Эту методику можно использовать не только для лечебного, но и для аутодонорского плазмафереза. Разработаны также методы очистки полученной плазмы от токсичных ингредиентов с помощью гемосорбентов, методики гепаринкриопреципитации. Применение такой модифицированной аутоплазмы как в курсе лечебного плазмафереза, так и для возмещения кровопотери при КС способствует нормализации клинических, биохимических, иммунологических показателей и белкового гомеостаза у больных женщин, в том числе при преэклампсии, холестатическом гепатозе, анемии, пиелонефрите [63–66]. Внедрение в практику родовспомогательного учреждения технологии аутоплазмодонорства и широкое ее применение в течение десяти лет способствовало тому, что использование донорской эритроцитарной массы и

донорской СЗП в расчете на 1000оек снизилось соответственно в 5,1 раза и в 1,4 раза. При этом осложнений при переливании свежезамороженной и/или модифицированной АП (более 4000 переливаний), не было [67].

На сегодня аутоплазмодонорство в Санкт-Петербурге применяется в институте им. Д.О. Отта и в Перинатальном Центре ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова». Первый опыт применения его в Перинатальном центре подтверждает вышеприведенные данные литературы о безопасности аутоплазмодонорства, благоприятном течении родов и послеродового периода у женщин и периода новорожденности у их детей [68–70].

Таким образом, представленные данные литературы свидетельствуют о том, что в современных условиях в связи с большими опасностями, при плановом КС следует широко использовать технологию предродового аутогемодонорства.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Репина М.А. Преэклампсия и материнская смертность. – СПб., 2005. – 208 с.
2. Новикова В.А., Асеева Е.В., Лебедева Е.С. Возможности профилактики массивной кровопотери в послеродовом периоде // Мат. XII Всеросс. научного форума «Мать и дитя». – 2011. – С. 156–157.
3. Гайдуков С.Н., Иванова С.А., Прохорович Т.И. Результаты оперативного родоразрешения женщин с повторным кесаревым сечением в анамнезе // Мат. 5 регион. науч. Форума «Мать и дитя». – 2011. – С. 41.
4. Higgins S. Obstetric haemorrhage // Emerg. Med. (Fremantle). – 2003. – Vol. 5, № 3. – P. 227–231.
5. Frenzel T., Westphal-Varghese B., Westphal M. Role of storage time of red blood cells on microcirculation and tissue oxygenation in critically ill patients // Curr. Opin. Anaesthesiol. – 2009. – Vol. 22. – P. 275–280.
6. Miller S., Lester F., Hensleigh P.J. Prevention and treatment of postpartum hemorrhage: new advances for low-resource settings // Midwifery Womens Health. – 2004. – Vol. 49, № 4. – P. 283–292.
7. Пахомова Ж.Е., Даминов Р.Ф. Предложение плаценты у беременных с рубцом на матке: проблемы и пути решения // Мат. XI Всеросс. науч. форума «Мать и дитя». – 2010. – С. 178–179.
8. Трубинова Л.И., Тетерина Н.Г., Абулатова М.Л. и др. Обоснованность абдоминального родоразрешения и его исходы // Мат. 7 Российского форума «Мать и дитя». – 2005. – С. 259–260.
9. Pahlavan P., Nezhat C., Nezhat C. Hemorrhage in obstetrics and gynecology // Curr. Opin. Obstet. Gynecol. – 2001. – Vol. 13, № 4. – P. 419–424.
10. Коротких И.Н., Садова Л.И., Мазуренко Л.Н. Современные подходы к ведению беременности и родов у пациенток с рубцом на матке // Мат. XII Всеросс. научного форума «Мать и дитя». – 2011. – С. 94.
11. Серов В. Н., Соколова Ю. Ю., Федорова Т. А. и др. Инфузионно-трансфузионная терапия кровопотери в акушерской практике // Акуш. и гин. – 2005. – № 6. – С. 14–17.
12. Григоренко П.П., Вербановская Н. В., Григоренко А.П., Якубовский А.Ф. Роль аутогемотрансфузии при плановом кесаревом сечении // Медико-социальные проблемы семьи. Спец. выпуск к междунар. Научн. Прак. конф. «Экстракорпоральные методы гемокоррекции в кушестве, гинекологии и неонатологии». – 2006. – Т. 9, № 2. – С. 60–64.
13. Тимофеева В.Ю., Ворожцова С.И., Ивашкина Е.П. Влияние кровезаменителей «Волювен» и «Инфукол ГЭК» на коагу-

ляционный и тромбоцитарный гемостаз // Трансфузиология. – 2009. – Т. 10, № 1–2. – С. 83.

14. Рыбакова Л.П. Влияние различных концентраций коллоидных кровезамещающих растворов на некоторые показатели окислительно-антиокислительной системы крови доноров в модельных экспериментах in vitro // Трансфузиология. – 2011. – Т. 12, № 3. – С. 47–51.

15. Sarani B., Dunkman W.J., Dean L. Transfusion of fresh frozen plasma in critically ill surgical patients is associated with an increased risk of infection // Crit. Care Med. – 2008. – Vol. 36. – P. 1114–1118.

16. Lee A.I., Kaufman R.M. Transfusion medicine and the pregnant patient // Hemat. Onc. Clin. North. Am. – 2011. – Vol. 25, № 2. – P. 393–413.

17. Кисляков В.А., Усков Ю.И., Соболев К.О. Особенности лечения острого повреждения почек на фоне гиповолемического шока и гемоконцентрации // Эффер. и физико-химич. медицина. – 2009. – № 1. – С. 57–59.

18. Гельфанд Б.Р., Кассиль В.П., Острый респираторных дистресс-синдром. Практическое руководство. – М., 2007. – С. 44–45.

19. Федорова Т.А., Фомин М.Д., Шереметьева М.И. Анализ инфузионно-трансфузионной терапии при массивной кровопотере у родильниц с гестозом // Мат. 7 Российского форума «Мать и дитя». – 2005. – С. 268–269.

20. Куликов А.В., Мартыросян С.В., Обоскалова Т.А. Протокол неотложной помощи при кровотечении в акушерстве. – Екатеринбург, 2010. – 28 с.

21. Лубнин А.Ю., Громова В.В., Ханзен Э. Реинфузия крови в хирургии. – М., 2011. – 435 с.

22. Жибурт Е.Б., Шестаков Е.А. Правила и аудит переливания крови. Руководство для врачей. – М., РАЕН. – 2010. – 347 с.

23. Chaiwat O., Lang J.D., Vavitata M.S. Early packed red blood cell transfusion and acute respiratory distress syndrome after trauma // Anesthesiology. – 2009. – Vol. 110. – P. 351–360.

24. Воробьев А.И., Городецкий В.М., Шулушко Е.М., Васильев С.А. Острая массивная кровопотеря. – М., 2001. – 176 с.

25. Marik P.E., Corwin H.L. Efficacy of red blood cell transfusion in the critically ill: a systematic review the literature // Crit. Care Med. – 2008. – Vol. 36. – P. 2667–2674.

26. Фролова О.Г., Токова З.З., Волгина В.Ф. и др. Причины и технология репродуктивных потерь. – М., 2008. – 128 с.

27. Жибурт Е.Б., Ключева Е.А., Губанова М.Н. Негосударственные поставки компонентов крови для переливания // Трансфузиология. – 2010. – № 2. – Т. 11. – С. 24–27.

28. Лахматова В.В. Централизованные закупки оборудования в рамках программы по развитию службы крови // Бюджетные учреждения здравоохранения: бухгалтерский учет и налогообложение. – 2009. – № 6. – С. 20–25.

29. Филина Н.Г., Колотвина Т.Б., Титова С.А., Жибурт Е.Б. Предварительный скрининг активности аланинаминотрансферазы у доноров утратил экономическую эффективность // Трансфузиол. – 2011. – Т. 12, № 3. – С. 61–63.

30. Марченко А.В., Сутоцкий А.С., Верецагина С.В. Влияние озон-кислородной смеси на показатели коагулограммы донорской плазмы // Трансфузиол. – 2011. – Т. 12, № 1. – С. 5–8.

31. Cardigan R., Sutherland J., Garwood M. The effect of leucocyte depletion on the quality of fresh-frozen plasma // Br. J. Haematol. – 2001. – Vol. 114, № 2. – P. 233–240.

32. Василадзе Е.Н. Анализ инфекционно-воспалительных осложнений у родильниц // Мат. 7 Российского форума «Мать и дитя». – 2005. – С. 27.

33. Turner M.J. Uterine rupture // Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. – 2002. – Vol. 15. – P. 69–79.

34. Маринкин И.О., Пушкарев Г.А., Пивень Л.А. Абдоминальное родоразрешение при миоме матки // Мат. X Всероссий. науч. форума «Мать и дитя». – 2009. – С. 124.

35. Зедгинизова Е.А., Иванов Д.О., Павлов А.Б., Александрович Ю.С. Взаимосвязь показателей фетоплацентарного кровообращения и церебральной гемодинамики у новорожденных в раннем неонатальном периоде // Мат. междис. науч.-практ. конф. СНГ «Перспективы и пути развития неотложной педиатрии». – 2006. – С. 18–28.

36. Жаркин Н.А. Эффективность баллонной тампонады при акушерских кровотечениях. Многоцентровое исследование // Мат. X Всеросс. науч. форума «Мать и дитя». – 2009. – С. 65.

37. Канес Е.Б., Зубенко Н.В., Зубенко В.Б. Запланированная перевязка магистральных сосудов при высоком риске массивных акушерских кровотечений // Мат. X Всеросс. науч. форума «Мать и дитя». – 2009. – С. 83.

38. Крюкова Н.Г., Джобавя Э.М., Далеян С.Ж. Эмболизация маточных артерий (ЭМА) в акушерстве: беременность и роды после ЭМА по поводу миомы матки // Мат. X Всеросс. науч. форума «Мать и дитя». – 2009. – С. 102–103.

39. Федорова Т.А., Стрельникова Е.В., Рогачевский О.В. Лечение массивных акушерских кровотечений с использованием рекомбинантного коагуляционного фактора УПа (многоцентровое исследование) // Мат. X Всеросс. науч. форума «Мать и дитя». – 2009. – С. 425.

40. Anderson S.A., Manis M., O Cornell R. Blood use in patient population in the United States // Transfusion. – 2007. – Vol. 47, № 4. – P. 582–592.

41. Vincent J.L., Sakr Y., De Backer D., Van der Linden P. Efficacy of allogeneic red blood cell transfusions // Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol. – 2007. – Vol. 21. – P. 209–219.

42. Селиванов Е.А., Данилова Т.Н., Дегтерева И.Н., Григорьев М.Ш. Служба крови России: современное состояние и перспективы развития // Трансфузиология. – 2010. – Т. 11, № 4. – С. 4–31.

43. Конбос А.М. Гиперволемическая гемодилюция с аутогемотрансфузией при операции кесарево сечение: Автореф. Дисс... канд. мед. наук. – М., 2000. – 105 с.

44. Капырина М.В. Реинфузия дренажной крови как компонент кровесберегающих технологий при реконструктивных операциях на крупных суставах: Автореф. Дисс... канд. мед. наук. – М., 2008. – 21 с.

45. Жибурт Е.Б., Ключева Е.А., Губанова М.Н. Негосударственные поставки компонентов крови для переливания // Трансфузиология. – 2010. – Т. 11, № 2. – С. 24–27.

46. Тихомирова Н.И., Хватов В.Б., Ванаг И.Н., Сахарова А.А. Организационно-тактические аспекты заготовки и использования аутокрови и ее компонентов в оперативной гинекологии // Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии (мат. науч.-пр. конф.). – 2000. – С. 302–303.

47. Чайка В.К., Черных С.В., Демина Т.Н. Возможности применения эфферентной терапии: 15-летний опыт работы акушерского центра гемокоррекции в университетской клинике // Медико-социальные проблемы с.м.и. – 2009. – Т. 14, № 2 (1). – С. 4–14.

48. Литманович К.Ю., Селиванов Е.А., Солдатенков В.Е. Актуальные вопросы применения аутологичной крови в современной трансфузиологии // Мат. Росс. науч.-практ. конф. «Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии». – 2002. – С. 50–56.

49. Рубцов И.С. Аутологичное гемодонорство беременных и его влияние на течение и исход беременности : Автореф. дисс...канд. мед. наук. – М., 1998.

50. Сулопаров Л.А., Трушков А.Г. Аутогемотрансфузия при родоразрешении операцией кесарева сечения // Мат. научн. конф. «Состояние и пути совершенствования специализированной акушерско-гинекологической помощи». – 1987. – 53 с.

51. Борисов Ю.В., Зайнулина М.С., Красильщикова И.В., Широков Д.М. Клинико-лабораторная эффективность аутоплазмотрансфузии для восстановления гемостатических показате-

телей при родоразрешении беременных с гестозом // Ж. акуш. и жен. Бол. Спецвыпуск. Национальный конгресс «Дискуссионные вопросы современного акушерства». – Т. LX. – 2011. – С. 24–25.

52. Серов В.Н., Абубакирова А.М., Баранов И.И. Реинфузия крови при абдоминальном родоразрешении женщин группы риска по кровотечению / Сб. научн. тр. «Современные проблемы диагностики и лечения нарушения репродуктивного здоровья женщин». – Ростов-на-Дону, 1998. – С. 96.

53. Коновалов Г.А., Рогова Л.И. Опыт реинфузии “дренажной” аутокрови у больных после эндопротезирования тазобедренного сустава // Тр. 12 конф. Московского общества гемафереза. – 2004. – С. 31.

54. Краснокутский Ю.А., Малахов С.А. Эффективность различных методов аутогемотрансфузии у больных с тотальным эндопротезированием тазобедренного сустава // Трансфузиология. – 2010. – Т. 11, № 3. – С. 46–50.

55. Рудовский В., Павловский С. Клиническая трансфузиология. – Варшава, 1974. – 482 с.

56. Калекко С.П., Рыжков С.В., Гусев С.В., Сидоркевич С.В. Влияние массивной плазмодачи на организм доноров // Мат. 1-й конф. Московского общества гемафереза. – 1995. – С. 88.

57. Дюгеев А.Н., Фомин М.Д. Аутодонорство в акушерстве и гинекологии // Мат. 1 конф. Московского общества гемафереза. – 1995. – С. 198.

58. Кулаков В.И., Серов В.Н., Абубакирова А.М. Пути снижения материнской смертности, обусловленной акушерскими кровотечениями // Акуш. и гинек. – 2001. – № 1. – С. 3–4.

59. Нишанова Ф.П., Литвак Т.В., Ашмухаммедов А.Б. Опыт заготовки аутоплазмы у беременных с железодефицитной анемией // Мат. 1-го объедин. конгресса «Актуальные проблемы экстракорпорального очищения крови, нефрологии и гемафереза». – 2002. – С. 170–171.

60. Розентул И.Е., Маркин А.А., Кабылбеков А.К. Аутоплазмодонорство как метод профилактики массивных интраоперационных кровотечений в акушерстве // Трансфузиология. – 2004. – Т. 9, № 3. – С. 67–71.

61. Айламазян Э.К., Селиванов Е.А., Литманович К.Ю. Организация заготовки и применения аутологичной плазмы у беременных группы риска по кровотечениям. Метод. Реком. № 2003/61. – СПб., 2003. – 29 с.

62. Савельева Г.М., Кулаков В.И., Серов В.Н. Современные подходы к диагностике, профилактике и лечению гестоза. Метод. реком. № 99/80. – М., 2000. – 29 с.

63. Бутаев Г.К. Применение гемосорбционных технологий в лечении позднего гестоза : Автореф. дисс.... канд. мед. наук. – СПб., 2003. – 23 с.

64. Джанибекова Ш.С. Эффективность применения модифицированной аутоплазмы при плазмаферезе в комплексном лечении послеродовых осложнений: Автореф. дисс.... канд. мед. наук. – СПб., 2005. – 22 с.

65. Цхомария М.Г., Ветров В.В., Шпилева Т.И. Малообъемный плазмаферез в сочетании с фотомодификацией аутокрови и аутоплазмодонорством у беременных с хронической урогенитальной инфекцией // Мат. 7 Российского форума «Мать и дитя». – М., 2005. – С. 288–289.

66. Ветров В.В., Ахмеджанова З.М. Эфферентная терапия при хроническом пиелонефрите у беременных и родильниц. – СПб., 2011. – 164 с.

67. Ветров В.В. Эфферентная терапия и аутодонорство в акушерском стационаре. – СПб., 2008. – 221 с.

68. Борисов Ю.В., Зайнулина М.С., Широков Д.М., Полушин Ю.С. Опыт применения интрааппаратной реинфузии крови в акушерской практике // Ж. акуш. и жен. Бол. Спецвыпуск. Национальный конгресс «Дискуссионные вопросы современного акушерства». – Т. LX. – 2011. – С. 22–23.

69. Зазерская И.Е., Сидоркевич С.В., Ветров В.В. Первый опыт применения эфферентной терапии и аутоплазмодонорства при патологии беременных // Бюллетень ФЦСКЭ им. В.А.Алмазова. – 2011. – Прил. 4. – С. 47.

70. Сухих Г.Т., Федорова Т.А., Рогачевский О.В. Аутоплазмодонорство в акушерстве (Медицинская технология). – М., 2009. – 5 с.

О НЕГАТИВНОЙ РОЛИ КОНЦЕПЦИИ ПЕЙСМЕКЕРА В СОВРЕМЕННОЙ ТЕОРИИ РОДОВОЙ СХВАТКИ

А.Г. Савицкий¹, Г.А. Савицкий², Д.О. Иванов¹, А.В. Курганский¹

¹ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития России, Санкт-Петербург, Россия

²ГУ «Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта Российской академии медицинских наук», Санкт-Петербург, Россия

Савицкий Алексей Геннадиевич – доктор медицинских наук, заведующий НИЛ Антенатальной патологии перинатологии и педиатрии НИИ перинатологии и педиатрии ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова»; **Савицкий Геннадий Александрович** – доктор медицинских наук, профессор ГУНИИ АГ им. Д.О. Отта; **Иванов Дмитрий Олегович** – доктор медицинских наук, директор Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова»; **Курганский Александр Викторович** – младший научный сотрудник НИЛ Антенатальной патологии перинатологии и педиатрии Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова».

Контактная информация: ФГБУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова Минздравсоцразвития России», Институт перинатологии и педиатрии, ул. Аккуратова д. 2, Ст-Петербург, Россия, 197341. E-mail: savitsky.60@mail.ru (Савицкий Алексей Геннадиевич).

Резюме.

В обзоре представлены материалы, свидетельствующие о необходимости мотивированного отказа от дальнейшей эксплуатации положений тупиковой концепции пейсмекера, поскольку за восемь десятилетий ее существования так и не было представлено материальных доказательств наличия в рождающей матке человека подобного рода морфо-функционального образования.

Ключевые слова: пейсмекер, нисходящая волна возбуждения, проводящая система матки, тройной нисходящий градиент.

ON THE NEGATIVE ROLE OF PACEMAKER CONCEPT IN THE MODERN THEORY OF LABOR CONTRACTIONS

A.G. Savitsky¹, G.A. Savitsky², D.O. Ivanov¹, A.V. Kurgansky¹

¹Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, Saint-Petersburg, Russia

²The D.O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Russian Academy of Medical Sciences, Saint-Petersburg, Russia

Corresponding author: Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, 2 Akkuratova st., St Petersburg, Russia, 197341. E-mail: savitsky.60@mail.ru (Alexei G. Savitsky – the Chief of the research Laboratory of Antenatal Pathology and Pediatrics Perinatology of Institute of Perinatology and Pediatrics, Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre).

Abstract.

Up to date there is no any evidence for conception of uterine pacemakers. During eight decades there was not discovered such morphological or functional structure in the laboring uterus. This revue indicates importance to refuse the previous deadlock theory describing regulation of uterine contractions.

Keywords: the driver of a rhythm, descending wave of the excitation, spending system of a uterus, a threefold descending gradient.

Статья поступила в редакцию: 31.11.2011, принята к печати 24.11.2011.

Известно, что на протяжении восьми десятилетий информационное поле теории родовой схватки остается плотно наполненным представлениями, в основе которых лежит концепция пейсмекера – теоретическая ос-

нова доминирующих взглядов на биомеханику родового сокращения матки [1–9]. На основании анализа литературы сегодня можно утверждать, что многие представители современного отечественного акушерства про-

должают жестко отстаивать основные положения этой концепции именно потому, что отказ от них неизбежно будет связан с необходимостью пересмотра большинства общепринятых положений и представлений о сути биомеханики родовой схватки. Наиболее демонстративно-типичные представления изложены в первом национальном руководстве по акушерству [3]. В окончательном виде эта концепция формулируется следующим образом: «В одном из трубных углов матки локализуется особое морфо-функциональное образование – пейсмейкер, способный генерировать возбуждающий сокращения утеромиоцитов электрический стимул. Распространяясь по миометрию в стороны и книзу (нисходящее распространение), этот стимул образует волну возбуждения сократительной активности миометрии, при этом мышца дна матки сокращается сильнее и дольше чем мышца тела, а мышца тела, в свою очередь, сильнее и дольше мышцы нижнего сегмента (правило тройного нисходящего градиента)». Честь создания современного варианта концепции приписывается Caldayro-Barcia [10], хотя не меньший вклад в ее содержательную суть был сделан Reynolds [11] и Alvares [12, 13]. Реализуя через правило тройного нисходящего градиента силовую концепцию «доминанты дна матки», очень популярную в конце прошлого века среди акушеров, создатели концепции пейсмейкера [10–14] придали вектору тяги, направленному от шейки к дну матки, универсальный характер, отождествив биомеханику родовой схватки с биомеханикой родовой потуги. До сих пор в литературе доминируют представления о том, что именно линейные натяжения, которые являются прямым биофизическим продуктом деятельности пейсмейкера, осуществляют и адаптивную трансформацию матки из органа плодоношения в орган плодизгнания и способствуют продвижению плода в родах [1–15]. Суть этого теоретического построения в учебных пособиях и руководствах выражается в следующей логической формуле: пейсмейкер → генерируемый им электрический импульс → нисходящая волна возбуждения → ее продвижение по проводящей системе матки → сокращение миометрии по правилу тройного нисходящего градиента → совершение полезной внешней работы (деформация тканей выходного сегмента матки, изгнание плода из ее полости) [1–4]. Следовательно, ведущими элементами этой, в принципе иерархической системы управления родовой схваткой, являются:

- пейсмейкер;
- его производное – электрический импульс, создающий нисходящую волну возбуждения;
- проводящая система миометрии;
- специальная система обеспечения особого порядка сокращения миометрии по правилу «тройного нисходящего градиента».

Поскольку все элементы этой системы описываются в современной литературе и как реально существующие, и как реально функционирующие, то можно полагать, что, в соответствии с действующим в биологических объектах законом соответствия структуры и функции, каждый из этих элементов должен иметь материальную структуру, которую можно идентифицировать с помощью морфологических, гистохимических, электронно-микроскопических и других видов исследований.

Пейсмейкер. С начала тридцатых годов прошлого века (появление первого исследования якобы подтверждающего наличие в матке пейсмейкера – Ivy A.C. и соавторы, 1934) и до наших дней никто и никогда, при использовании самых разнообразных методов исследования, не смог документально доказать наличие особого морфо-функционального образования, которое обладает функциями пейсмейкера и которое можно было бы идентифицировать. Это факт объективной реальности, который признан даже жесткими сторонниками концепции пейсмейкера [1, 2, 6, 7, 16, 17]. И, тем не менее, современные акушеры, в попытках во что бы то ни стало сохранить основы этой концепции, до сих пор используют два пути ее «спасения». Один из них состоит в попытках отойти от объективной реальности в сторону предположений, как, например, это сделано в первом национальном руководстве по акушерству [3]. В руководстве просто указано, что пейсмейкер расположен в нервных узлах «около маточного сплетения», в этой связи, уместно вспомнить, что в матке человека вообще нет двигательной нервной регуляции, а к родам матка подвергается еще и процессу «физиологической денервации», и миометрий переходит на путь ауто- и гуморальной регуляции [18–24]. Это факт объективной реальности. Второй вариант спасения концепции проявляется в виде «пейсмейкерики» [1, 5–7]. В шестидесятые годы прошлого века было выяснено, что «пейсмейкерные потенциалы, посредством которых градуальная деполяризация мембраны генерирует потенциал действия, обнаружены во всех частях миометрии. Следовательно, области спонтанной генерации потенциалов не локализованы в специальных частях матки, а могут перемещаться внутри ткани» [25]. Результаты этого экспериментального исследования, выполненного на животных, были экстраполированы на матку человека и к семидесятым годам XX века стали основой для предположений о том, что в матке существуют особые клетки миометрии, «функциональная неоднородность которых может свидетельствовать о том, что, объединившись в группы, они могут становиться водителями ритма миогенной природы, то есть пейсмейкерными клетками, возбуждение которых передается по межклеточным путям» [15]. Четверть вековые поиски этих специализированных пейсмейкерных клеток в миометрии человека не увенчались успехом. Однако, в 2010 году в обзоре, опубликованном в авторитетном отечественном журнале, была декларирована следующая теоретическая конструкция: «... несмотря на то, что классические пейсмейкерные клетки в матке не обнаружены, анатомическое строение ее мышечных слоев определяет топологические и биомеханические условия ее скоординированной сократительной активности (!). Эти условия предполагают наличие преимущественных направлений распространения возбуждения по ходу мышечных слоев матки (!). Очевидно, что с геометрических и физических позиций эти направления должны обеспечивать основную цель активности в родах – изгнание плода из полости матки. При этом волна сокращения распространяется от дна матки к истмическому отделу, что предполагает возникновение возбуждения в области дна. Эти факты (!) поддерживают мнение (!) о вероятном отсутствии специфических пейсмейкерных клеток

в миометрии, но наличии кластеров миоцитов, которые могут образовывать пейсмекерные регионы в области дна матки» [7]. Также, как в семидесятые годы прошлого века [15], авторы этой, оригинальной с точки зрения требований доказательной медицины, теоретической конструкции, исходят из предположения о том, что подзревать наличие кластеров миоцитов, обладающих пейсмекерными свойствами, позволяют данные электрофизиологических исследований [7]. «Исследования, проведенные с помощью традиционной микроэлектродной техники, позволили найти различия в электрической активности между миоцитами циркулярных и продольных слоев миометрии и характерные изменения этой активности в течении гестационного периода» [7]. В этой связи, необходимо еще раз подчеркнуть, что простой перенос данных электрофизиологических исследований, полученных в эксперименте, на физиологию матки человека недопустим. Уместным будет, в этой связи, привести цитату из великолепного методической безупречностью исследования Wikland et Lindblom [26]: «В механизмах электромеханического сопряжения в миометрии человека и миометрии наиболее широко используемой животной модели для электрофизиологических исследований присутствуют фундаментальные различия». Наконец, сегодня существуют доказательные материалы, из содержания которых следует, что в рожавшей матке человека нет ни строго продольных, ни строго циркулярных слоев миометрии [18–21, 23]. Таким образом, как в момент создания концепции, так и сегодня, никаких материальных доказательств существования пейсмекера или его функциональных суррогатов в рожавшей матке человека не существует.

Нисходящая волна возбуждения. Согласно практически единодушной позиции большинства ведущих акушеров, волна возбуждения является прямым биофизическим продуктом деятельности пейсмекера (или его функциональных суррогатов), имеет электрическую природу и рассматривается как основной инструмент регуляции и координации сократительной активности утеромиоцитов в родах [1–14].

«Частота, продолжительность и амплитуда маточных сокращений зависит от частоты электрических разрядов и проведения потенциала действия в каждой клетке в отдельности и совместно в миометрии, одновременно и синхронно. Именно поэтому, распространение потенциала действия по типу нисходящего градиента (!) имеет фундаментальное значение в регуляции сократительной деятельности матки» [5]. За последние пять, шесть десятков лет опубликовано практически необозримое количество работ, в которых нисходящая волна возбуждения рассматривается как реально существующий биофизический феномен, действительно управляющий сократительной деятельностью матки в родах. Однако, попробуйте найти хотя бы в самых последних публикациях [1–9] ответы на принципиально важные вопросы, позволяющие «материализовать» нисходящую волну возбуждения. Например, что из себя в биофизическом смысле представляет нисходящая волна возбуждения: транслируемый по проводящим путям первичный пейсмекерный импульс, который имеет какие-то определяемые биофизические параметры и, который обладает

способностью по мере своего нисходящего распространения последовательно активизировать сократительную активность утеромиоцитов при достижении контакта с ними? Или это «комбинация» первичного пейсмекерного импульса, активирующего только близко расположенные к нему контактные миоциты, возбуждая в них собственный потенциал действия, который затем транслируется от клетки к клетке по каскадному типу? Каковы механизмы различного воздействия этой волны на миоциты, локализованные в разных отделах и слоях миометрии? Каким образом эта волна «заставляет» миоциты дна матки сокращаться сильнее и дольше, чем миоциты тела матки и нижнего сегмента? При этом, оказывая одновременно разнонаправленное воздействие на продольные и циркулярные слои маточной мышцы, вынуждая одни сокращаться, а другие расслабляться одновременно? Каковы механизмы регионализации волны возбуждения? Вопросы можно множить до бесконечности, но хоть каких-то документированных ответов получить на них не удастся. Их нет. Безусловно, на формирование доминирующих ныне представлений о физиологической роли нисходящей волны возбуждения как оказывали ранее, так и оказывают сейчас следующие допущения:

- жесткая вера в реальное существование пейсмекера или его функциональных суррогатов;
- итоги часто достаточно вольно интерпретируемых результатов экспериментальных исследований с экзогенной электростимуляцией миометрии или изучения проблем электромеханического сопряжения;
- бесконечно продолжающиеся попытки трансполировать природу и систему управления сердечным сокращением на природу и систему управления родовым сокращением матки;
- колоссальный авторитет как самого Caldeiro-Barcia, так и его концепции [10, 14], позволившие сформулировать понятные и достаточно простые положения целой науки – учение о дискоординации сократительной деятельности матки.

В основе этого доминирующего сегодня в акушерстве учения лежат положения о способности пейсмекера к дезинтеграции и миграции с созданием региональных волн возбуждения, приводящих к развитию отдельных зон сокращения миометрии, функционирующих независимо друг от друга [1–13, 15, 16, 24, 27].

И, тем не менее, насколько все же корректен сам процесс обсуждения биофизической природы и физиологического значения нисходящей волны возбуждения в отсутствии объективных данных о наличии в рожавшей матке человека ее продуцента – пейсмекера?

Проводящая система матки. Проблема поиска и идентификации различных элементов проводящей системы матки возникла одновременно с проблемами пейсмекера и нисходящей волны возбуждения. В теоретическом акушерстве уже более полувека доминирует следующее представление: проведение возбуждения в рожавшей матки человека является электрическим феноменом; от биофизических параметров биопотенциала действия, являющегося основой самой волны возбуждения, зависят параметры активируемой сократительной активности миоцитов, объединенных с помощью проводящей системы в функциональный синцитий [1–9, 15]

Действительно, миометрий обладает свойствами объемного проводника, способного проводить электрические импульсы. Причем, необходимо помнить, что все структурные элементы миометрии – мышечная, соединительная ткань и сосуды обладают свойствами проводника. Миоцит, как основа сократительной системы миометрии, обладает электрической емкостью, сопротивлением и мембранным потенциалом [15, 25–27]. Хорошо известно, что мембрана гладкомышечных клеток обладает большим электрическим сопротивлением и что, подвергшийся полному процессу «гипертрофии покоя» и оптимально растянутый к родам миоцит, обладает способностью к спонтанной ауторитмике и спонтанной электрической активностью, сопровождающиеся процессами электрохимического, механохимического и электромеханического сопряжения [6, 15–18, 20–23, 25–28]. Все это так. Более того, экзогенный электрический разряд способен вызвать как одиночное фазное сокращение миометрии, так и активировать спонтанную сократительную активность миоцитов, упакованных в пучки. Но до сих пор нет абсолютно достоверных данных, позволяющие считать, что именно первичные электрические реакции являются ведущими в механизме «возбуждение-сокращение». Например, в монографии К. Бэгшоу (1985) утверждается следующее: «... Сигналом к сокращению всегда служит повышение концентрации ионов Ca^{2+} , воспринимаемых белками миофибрилл. Установление этого факта позволит исключить вопрос об электрических реакциях из рассмотрения механизма возбуждения-сокращения». Сегодня хрестоматийными являются сведения о том, что непосредственным индикатором сокращения миоцитов миометрии являются ионы Ca^{2+} , быстро поступающие из внеклеточной среды в цитоплазму через открывающиеся в плазмолемме многочисленные Ca^{2+} каналы. Открытие Ca^{2+} каналов обеспечивается как растяжением плазмолеммы миоцитов (механочувствительные Ca^{2+} каналы), так и воздействием на рецепторный аппарат клетки различных эндогенных и экзогенных утеротоников [6, 7, 15, 20–23, 27].

История вопроса свидетельствует о том, что проблема поисков и идентификации проводящей электрический сигнал системы в рожавшей матке человека возникла одновременно с проблемами пейсмекера и нисходящей волны возбуждения. А priori было решено, что основу проводящей системы матки должны составлять сами миоциты. В шестидесятые годы прошлого века после публикации Barr [29] интенсивно обсуждалась роль описанных им плотных межклеточных контактов (нексусов) в системе электрического взаимодействия утеромиоцитов [15, 25, 27, 29]. Нексусы образуются при соприкосновении двух соседних плазматических мембран без базальных мембран между ними. Площадь нексусов около 0.6 мкм^2 . В области нексусов клетки связаны между собой гидрофобными каналами, обладающими высоким омическим сопротивлением [15, 24, 27, 28]. Оказалось также, что нексусы распределены в миометрии матки неравномерно, то есть с помощью нексусов нельзя образовать «функциональный синцитий» миометрии. Эти два обстоятельства и позволили исключить этот вид контактов из элементов проводящей системы матки [15, 24, 26–28]. Удивительно, что в 2010 В.В. Ковалев и со-

авторы [7] вновь заговорили о ведущей роли нексусов в формировании межклеточных взаимоотношений в матке человека. В семидесятые годы прошлого века появилось мнение [15], что единицей проведения электрических зарядов в миометрии является система, состоящая из многих, параллельно лежащих в пучке клеток. Оказалось, например, для того чтобы при внеклеточной электрической стимуляции создать в гладкой мышце разность потенциалов и возбудить ее необходим пучок клеток диаметром не менее 100 мкм. А в экспериментах с внутриклеточной стимуляцией, вообще не удавалось вызвать потенциалы действия в гладкомышечных клетках. Это и дало основания полагать, что процессы возбуждения могут возникать только при конвергенции электрических полей [15]. «Новую жизнь» в концепцию функционального синцития и проводящей системы матки «вдохнули» результаты исследований по выявлению роли особого рода межклеточных контактов – щелевых контактов [5, 6, 7, 15–17, 24, 27]. Исследовательский бум, сопровождающийся неизбежной изрядной долей эйфории, позволил многим специалистам считать, что: «В соответствии с почти единогласным мнением ученых координация сократительных циклов бесчисленных гладких мышечных клеток миометрии осуществляется с помощью щелевых контактов, межклеточные каналы которых превращают миометрий в гигантский морфофункциональный синцитий, а его внутреннюю среду – в единое гуморальное пространство» [6]. Или, что еще более важно: «В связи с известным низким электрическим сопротивлением щелевых контактов они были признаны сайтами быстрого распространения электрических импульсов, приводящих к активации Ca^{2+} -каналов гладких мышечных клеток и к активации фазовых сокращений миометрии в активном периоде родов» [6]. Действительно, щелевые контакты, построенные из коннексина Сх-43, появляются в миометрии человека непосредственно перед родами. Они действительно обладают высокой электропроводностью, проницаемы для ионов и низкомолекулярных метаболитов и веществ. Появление в миометрии человека контактов, построенных из коннексина Сх-43, также как, например, кавернозно-подобная трансформация шейки матки или полноценное развитие «разделительного венозного синуса» являются абсолютным признаком готовности органа к родам и элементом, необходимым для их развития [5, 6, 16, 17, 20, 22, 23, 30]. Но какова их реальная роль? Известно, что щелевые контакты соединяют клетки между собой, если расстояние между их внешними мембранами менее 20 нм. Только какая-то, еще точно не определенная, часть миоцитов, локализованных в первичных цилиндрических пучках, связана между собой щелевыми контактами. Никаких прямых контактов любого рода между миоцитами, локализованными в разных первичных цилиндрических пучках, входящих в состав функционального сократительного модуля рожавшей матки человека – большого цилиндрического или плас-топодобного пучка, не говоря уже о прямых контактах миоцитов, локализованных в разных функциональных модулях, нет [20, 22, 23].

На сегодняшний день объективных данных, позволяющих утверждать, что между всеми миоцитами, локализованными в различных пучках, слоях и отделах

миометрия, имеется прямая электропроводная связь, осуществляемая щелевыми контактами, не существует. В этой связи нельзя не привести цитату из солидного обзора Б.Г. Ермошенко и соав. [6]: «Рассмотренные (в обзоре) материалы четко свидетельствуют о том, что с началом родов в миометрии функционирует множество щелевых контактов с их бесчисленными межклеточными каналами. По молекулярным, ультраструктурным, и основным функциональным характеристикам эти образования соответствуют элементам проводящей системы сердца. Следовательно, есть все основания говорить о проводящей системе матки, главное отличие которой от аналогичной системы сердца состоит в отсутствии документированного пейсмекера». Так, в конце первого десятилетия нашего века мы вынуждены признать, что:

- пейсмекера или его реально существующих функциональных суррогатов в миометрии рожавшей матки человека не существует;

- биофизическая сущность, равно как реальность самого существования в рожавшей матке человека «нисходящей волны возбуждения», сократительной активности миоцитов не определены. Является ли она генерируемым пейсмекером мощным электрическим импульсом, который распространяется по всему миометрию, последовательно возбуждая сократительную активность миоцитов, или она (волна) представлена каскадом потенциалов действия клеточного происхождения, транслируемого от клетки к клетке — до сих пор также не определено;

- до сих пор нет документальных доказательств того, что именно щелевые контакты образуют «электропроводную систему матки», в которой транслируемый от клетки к клетке электрический стимул, являющийся высшим по отношению к каждой возбуждающейся клетке фактором, к тому же является и основным индуктором ее каждого конкретного фазного сокращения;

- сегодня не только не определены, но и ни разу не обсуждены механизмы, с помощью которых нисходящая волна возбуждения активирует сокращения миометрия «по правилу» тройного нисходящего градиента, «организуя» сокращение различных очагов миометрия в разных силовых или временных режимах, или, более того, обеспечивая в систолу схватки «реципрокные» отношения между сокращающимися продольными и одновременно расслабляющимися циркулярными пучками мышечной оболочки матки.

И это притом, что сегодня доказано, что тройного нисходящего градиента маточной активности в родах не существует [18-23]. Поскольку единственное «доказательство» существования этого феномена в родах — многоканальная наружная гистерография и метод измерения внутриматочного давления имеют биофизические и методические особенности, не позволяющие получать информацию о «силе и продолжительности» сокращения конкретного участка миометрия передней стенки матки в месте постановки датчиков [18-23,31]. На сегодняшний день не представлено ни морфологических, ни физиологических доказательств, подтверждающие реальное существование зон миометрия в рожавшей матке человека, миоциты которых могут сокращаться активнее и дольше, чем в других отделах мышечной оболочки матки. Также существуют доказательства того, что

миометрий рожавшей матки человека представляет из себя функционально гомогенное образование, миоциты которого имеют одинаковую, генетически детерминированную силовую и временную программу спонтанной активности и обладают одинаковыми фундаментальными механическими свойствами [18-23]. Тем не менее, на страницах учебников и руководств продолжает декларироваться положение о том, что координированная физиологическая, эффективная родовая схватка — это та схватка, в которой в результате эффективной работы пейсмекера генерируется нисходящая волна возбуждения, которая, распространяясь по электропроводной проводящей системе матки, активирует сократительную активность миоцитов миометрия по правилу тройного нисходящего градиента [1-8].

Четверть века назад, на фоне процесса «ортодоксализации» пейсмекерной концепции, Wikland и Zindblom [26] в одной из своих работ писали: «Развитие сокращений матки в результате нормальных родов возможно зависит от координированного развития возбудимости и проводимости клеток миометрия, а также от координации активности миометрия. Качество, упомянутое первым, часто используется для описания реактивности отдельных клеток миометрия, тогда как второе качество связано с взаимодействием клеток между собой. Третье качество используется для описания динамической функции сил, которые развивает матка. До сих пор практически ничего не известно о фундаментальных свойствах всех этих качеств в случае человеческой матки». Касаясь возможностей практического использования все еще доминирующих в официальном акушерстве концепций, С.Л. Воскресенский пишет [32]: «Может быть классические концепции биомеханизма родов помогают акушеру ориентироваться в динамике этих процессов, предлагая ему модульную характеристику их течения? Такой помощи в учебных изданиях, в руководствах для врачей в периодической печати мы не найдем. Ее нет. И нет потому, что концепции родов построены на фундаменте умозрительных заключений и не подкреплены научными данными». Действительно, абсолютная практическая бесполезность концепции пейсмекера никак не влияет на поведение врача в родильном зале уже на протяжении более полувека. Трудно отделаться от ощущения, что именно упорная, бесплодная в теоретическом и практическом отношениях эксплуатация основных положений тупиковой концепции пейсмекера в наши дни становится одним из основных факторов стагнации развития учения о родовой схватке у человека.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Айламазян Э.К. Акушерство. Учебник для медицинских ВУЗов. — СПб, Спецлит, 2007. — 634 с.
2. Савельева Г.М., Кулаков В.И., Стрижаков А.Н. и др. Акушерство: Учебник. — М.: Медицина, 2002. — 816 с.
3. Акушерство: Национальное руководство. Ред. Э.К. Айламазяна, В.И. Кулакова, В.Е. Радзинского, Г.М. Савельевой. — М.: ГЭОТАР-Медиа. 2007. — 1200с.
4. Акушерство и гинекология. Ред. W. Beck. Перевод с английского. Ред. Г.М. Савельева. — М.: ГЭОТАР-Медиа — Медицина, 1997. — 987 с.

5. Гаспарян Н.Д., Карева Е.М. Современные представления о механизме регуляции сократительной деятельности матки // Российский вестник акушерства и гинекологии. – 2003. – № 2. – С. 35–39.
6. Ермошенко Б.Г., Дорофеев И.В., Шубич Н.Г. Структурно-функциональная основа координации сократительной деятельности матки в родах // Российский вестник акушерства и гинекологии. – 2003. – Т. 3, № 2 – С. 21–27.
7. Ковалев В.В., Цывьян П.Б., Миляева Н.М. и др. Физиологические основы регуляции сократительной активности матки // Акушерство-гинекология. – 2010. – № 3. – С. 10–14.
8. Сидорова И.С. Физиология и патология родовой деятельности. – М.: МедПресс, 2000. – 320 с.
9. Сидорова И.С., Кулаков В.И., Макаров И.О. Акушерство. Руководство. – М. «Медицина», 2006. – 848 с.
10. Caldeyro-Barcia R. Uterine contractility in obstetrics // II World congress Fed.obstet.gynec. – Monreal, 22–28 july. – 1958. – P. 1–44.
11. Reynolds S. Physiology of the uterus: with clinical correlations. 2 end. Ed. – New Jork: Harbes, 1949. – 186 p.
12. Alvarez H., Caldeyro-Barcia R. Uterine contractions in labor // Gynecol. Obstet. Mex. – 1951. – Vol. 6, № 2. – P. 113–134.
13. Alvarez H., Caldeyro-Barcia R. The normal and abnormal contractile waves of the uterus during labor // Gynaekologia. – Basel. – 1954. – Vol. 139, №2. – P. 190–212.
14. Caldeyro-Barcia R., Alvarez H. Abnormal uterine active in labor // J. Obstet. Gynecol. Brit. Emp. – 1952. – Vol. 59, № 5. – P. 646–656.
15. Бакшеев Н.С., Орлов П.С. Сократительная деятельность матки. – Киев: Здоровья, 1976. – 183 с.
16. Garfield R. Control of myometrial function in preterm versus term labor // Clin. Obstet. Gynecol. – 1984. – Vol. 27, № 3. – P. 572–591.
17. Garfield R., Yallampalji L. Basic mechanism controlled term ex preterm birth. – Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag, 1983. – P. 1–29.
18. Савицкий А.Г. Критическая оценка информативности многоканальной наружной гистерографии и микробаллонного метода исследования внутриметрального давления // Журнал акушерство и гинекология. – 2006. – Т. LV, Вып. 2 – С. 32–42.
19. Савицкий А.Г. Гипертоническая дисфункция матки в первом периоде родов: Автореф. дисс.... докт.мед.наук. – СПб, 2008. – 40 с.
20. Савицкий А.Г., Савицкий Г.А. Родовая схватка человека. Клинико – биомеханические аспекты. – СПб: ЭЛБИ-СПб, 2010. – 240 с.
21. Савицкий Г.А., Савицкий А.Г. О некоторых документальных механических свойствах миометрия // Журнал акуш. и женск. бол. – 1999. – Вып. 2. – С. 12–16.
22. Савицкий Г.А., Савицкий А.Г. Биомеханика физиологической и патологической родовой схватки. – СПб: ЭЛБИ-СПб, 2003. – 287 с.
23. Савицкий Г.А., Савицкий А.Г. Еще раз о водителе ритма и нисходящей волне сокращения миометрия в матке рожавших женщин // Журнал акуш. и женск. бол. – 2008 – Т. LVII, вып. 2. – С. 125–137.
24. Хэм А., Кормак Д. Гистология: В 5-ти т. – М.: Мир, 1983.
25. Marshall J. Regulation of activity in uterus smooth muscle // Physiol. Rev. – 1962. – V. 42. – P. 213–223.
26. Wikland M., Zinblom R. Relationships between electrical and mechanical activity of the isolated term pregnant human myometrium // Europ. J. Obstet. Gynec. reprod. Biol. – 1985. – Vol. 20, № 2. – P. 337–346.
27. Богач П.Г., Решодько Л.В. Алгоритмические и автоматические модели деятельности гладких мышц. – Киев: Наукова думка, 1979. – 346 с.
28. Prosser G. Conduction in monstriated muscles // Physiol. Rew. – 1962. – Supp. 1.5. – P. 193–206.
29. Dewey M., Barr L. Intercellular connection between smooth muscle cells: the nexus. // Science. – 1962. – Vol. 37, №4. – P. 670–676.
30. Забозлаев Ф.Г. Патоморфология маточно-плацентарного ложа и плаценты при нарушении родовой деятельности: Автореф.дисс....докт.мед.наук. – М.: 2007 -39 с.
31. Зайцев Л.М. Методы регистрации и математической обработки гистерограмм // Акушерство и гинекология. – 1986. – № 9 – С. 8–12.
32. Воскресенский С.А. Биомеханизм родов: дискретно-волновая теория – Минск.: ПКООО «ПОЛИБиГ», 1996. – 185 с.

ОБ ЭФФЕКТИВНОСТИ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В РАМКАХ ФЕДЕРАЛЬНОЙ ПРОГРАММЫ ПО ВМП

В.С. Корсак, И.В. Мосягина, М.В. Рулёв, Э.В. Исакова, Н.К. Бичева, Е.В. Богатырева, М.В. Романова

ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития России, Санкт-Петербург, Россия

Корсак Владислав Станиславович – доктор медицинских наук, профессор, руководитель НИЛ репродуктивных технологий ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова», генеральный директор Международного центра репродуктивной медицины, президент РАРЧ, член Совета консорциума по мониторингу ВРТ Европейского общества репродукции человека и эмбриологии (ESHRE); **Мосягина Инга Вадимовна** – кандидат медицинских наук, врач акушер-гинеколог отделения ВРТ ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова»; **Рулёв Максим Викторович** – кандидат медицинских наук, заведующий отделением ВРТ ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова»; **Исакова Эльвира Валентиновна** – кандидат медицинских наук, врач акушер-гинеколог высшей категории, член комитета по этике и праву Российской Ассоциации Репродукции Человека (РАРЧ), член Европейского Общества Репродукции Человека и Эмбриологии (ESHRE); **Бичева Наталья Константиновна** – кандидат биологических наук, старший эмбриолог Международного центра репродуктивной медицины и отделения отделения ВРТ ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова», член Российской Ассоциации Репродукции Человека.

Контактная информация: ФГБУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова Минздравсоцразвития России», Институт перинатологии и педиатрии, ул. Аккуратова, д. 2, Ст-Петербург, Россия, 197341. Тел. +7 (812) 702-51-35. E-mail: reproductolog@almazovcentre.ru (Корсак Владислав Станиславович).

Резюме.

В статье представлен опыт первого года работы отделения вспомогательных репродуктивных технологий ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова по федеральным квотам. **Материалы и методы:** в 2011 году рассмотрено 1192 выписки из амбулаторных карт, проанализированы причины отказов в выполнении высокотехнологичной медицинской помощи. Проведено 928 циклов ЭКО и ИКСИ. Средний возраст пациенток составил $34,1 \pm 3,9$ года. В 51,5% случаев причиной бесплодия являлся трубно-перитонеальный фактор, в 13,7% – отсутствие овуляции. Бесплодие, обусловленное мужским фактором было установлено у 26,1% пар, бесплодие неясного генеза – у 8,7%. Доля классического ЭКО составила 44,3%, доля ИКСИ – 55,7%. **Результаты:** в программе ЭКО частота наступления клинической беременности на цикл составила 28,7%, на пункцию – 30,3 %, на перенос – 33,6%. В программе ИКСИ эти показатели составили соответственно 30,8%, 32,5%, 36,0%. **Обсуждение:** Эффективность работы вновь создаваемого подразделения вспомогательных репродуктивных технологий определяется не только аппаратурой и оборудованием, но в значительной степени качеством подготовки и опытом специалистов. Наиболее значимыми факторами, снижающими эффективность программ ЭКО по федеральным квотам, являются: отсутствие ограничения по возрасту, недостаточно полное обследование и отсутствие должной подготовки больных к циклам ВРТ в регионах.

Ключевые слова: бесплодие, ЭКО, ИКСИ, ВРТ, ВМП

THE EXPERIENCE OF INFERTILITY TREATMENTS USING ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGY IN THE FEDERAL PROGRAM FOR THE VMP

V.S. Korsak, I.V. Mosyagina, M.V. Rulev, E.V. Isakova, N.K. Bichevaya, E.V. Bogatyreva, M.V. Romanova

Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre

Corresponding author: Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, Institute of perinatology and pediatrics, 2 Akkuratova str., St Petersburg, Russia, 197341. Tel.: +7 (812) 702-51-35. E-mail: reproductolog@almazovcentre.ru (Vladislav S. Korsak – DM, Professor, Head of ART department of Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Center, General Director of International Centre for Reproductive Medicine, President of the Russian Association of Human Reproduction, Member of the Board of EIM Consortium, ESHRE).

Abstract.

The paper presents the first year experience of the department of assisted reproductive technologies in Federal Almazov Centre in the federal programs of ART. **Materials and methods:** in 2011 we examined 1192 patient cards, the causes of fail-

ures in the performance of federal high-tech medical care are analyzed. A 928 cycles of IVF and ICSI was performed. The average age of patients was $34,1 \pm 3,9$ years. In 51.5% of cases the cause of infertility was tubal factor, in 13.7% – lack of ovulation. Infertility due to male factor was found in 26.1% of couples, infertility of unknown origin – at 8.7%. The frequency of classical IVF was 44.3%, the proportion of ICSI – 55.7%. *Results:* The frequency of clinical pregnancy was 28.7% per IVF cycle, 30.3% per oocyte pick up, and 33.6 % per embryo transfer. In the program of ICSI, these figures were 30.8%, 32.5%, 36.0%. *Discussion:* The effectiveness of the newly created units of assisted reproductive technology is not only the hardware and equipment, but also the quality of training and experience of experts. The most important factors reducing the effectiveness of IVF programs, performed by federal quotas, are no restrictions on age, not a full survey and the lack of proper preparation of patients for ART cycles in the regions.

Keywords: infertility, IVF, VMP.

Статья поступила в редакцию: 29.09.2011, принята к печати 25.11.2011.

Введение

В последние годы Федеральное правительство в возрастающих объемах выделяет средства на лечение бесплодия с помощью вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) в рамках программы оказания высокотехнологичной медицинской помощи (ВМП) за счет средств федерального бюджета. На 2011 год количество выделенных квот составило более 8500. Порядок реализации федеральной программы регламентирован законом о бюджетном финансировании, в соответствии с которым лечение по квотам возможно в 14 федеральных центрах (9 из которых находятся в Москве и Санкт-Петербурге), а также на условиях софинансирования в нескольких региональных учреждениях. Представители учреждений, работающих по программе ВМП, неоднократно выступали с сообщениями об относительно низкой результативности лечения. Частота наступления беременности (23% – 26%) среди пациенток, лечившихся по федеральным квотам существенно ниже средне- российских показателей, которые последние 5 лет превышают уровень 35%(1–3).

Отделению ВРТ Федерального специализированного перинатального центра¹ на 2011 год было выделено 928 квот, в связи с чем, у авторов появилась возможность получить собственный опыт. Следует отметить, что руководство «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» при создании отделения заботилось не только о соответствии проекта и оборудования самым последним мировым достижениям в этой области, но уделило особое внимание формированию коллектив. Проблему существующего в стране и Санкт-Петербурге острого дефицита специалистов было решено преодолеть путем привлечения молодых, получивших полное профессиональное образование и имеющих научную степень биологов и акушеров-гинекологов. Еще на этапе строительства Центра был заключен договор о сотрудничестве с одним из лидеров ВРТ в России – Международным центром репродуктивной медицины (МЦРМ), Санкт-Петербург. Высококвалифицированные с большим опытом работы врачи и эмбриологи МЦРМ участвовали в отборе кадров и их обучении на своей базе, что сделало возможным создать группу «одной школы». Таким образом, с открытием Перинатального центра к работе приступили подготовленные специалисты под ру-

ководством и при непосредственном участии в лечебном процессе сотрудников МЦРМ. Такой подход обеспечил должный уровень организации и высокое качество исполнения всех клинических и лабораторных этапов ВРТ, что позволяло нам рассчитывать на получение высоких результатов в лечении.

Материалы и методы

По федеральной программе ВМП с 1 января до 31 августа 2011 года в Федеральный специализированный перинатальный центр было направлено 904 выписки из амбулаторных карт пациенток из 33 регионов России. В 201 (22.2%) случае представленная медицинская документация не соответствовала установленным требованиям либо содержала указания на наличие прямых противопоказаний к проведению лечебных процедур. Основными причинами отказа в выполнении ВРТ на этом этапе были:

- гинекологические заболевания (кисты яичников, субмукозная форма миомы матки);
- необходимость использования донорских программ (донорской спермы и донорских ооцитов);
- наличие онкологических заболеваний в анамнезе
- неполное обследование, патологические результаты анализов.

Из 703 супружеских пар, вызванных на лечение, 108 (15,4%) отказались от проведения процедур ВРТ:

- в связи с наступившей естественным путем беременностью (29 пациенток),
- по немедицинским причинам (отсутствие материальных средств, по семейным обстоятельствам у 62 пациенток), и
- по медицинским причинам (необходимость длительного лечения выявленных соматических или гинекологических заболеваний у 17 пациенток).

На первичный прием в ФСПЦ обратилось 595 пациенток. У 35 пациенток были выявлены противопоказания, не указанные в полученных выписках из амбулаторных карт: миома матки, субмукозная форма; патология эндометрия, патология шейки матки, в том числе 1 случай тяжелой дисплазия плоского эпителия, подозрение на рак шейки матки; обострение хронических гинекологических заболеваний и соматическая патология (желудочковая экстрасистолия, миксоматозная дегенерация соединительной ткани). Этим пациентам в лечении было

¹Открыт в сентябре 2010 года на базе ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова», Санкт-Петербург.

отказано и они вынуждены были вернуться домой. Лечебный цикл ЭКО (экстракорпоральное оплодотворение) или ИКСИ (интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида в цитоплазму яйцеклетки) был начат у 560 пациенток.

Структура циклов ВРТ. Из 560 пациенток 26 (4,6%) были сняты с индукции суперовуляции в связи с отсутствием ответа яичников. Трансвагинальная пункция фолликулов была выполнена в 534 (95,4%) пациенток, а перенос эмбрионов – у 474 (84,6%) женщин. Причинами отмены переноса – отсутствие жизнеспособных эмбрионов, аномальное оплодотворение, развитие синдрома гиперстимуляции яичников тяжелой степени в 4 случаях (0,7%). Доля классического ЭКО составила 47,5%, доля ИКСИ – 52,5%.

Характеристика пациентов. Средний возраст пациенток, обратившихся в отделение, составил $35,1 \pm 3,9$ года (от 21 до 50 лет, 15 пациенток были старше 43 лет). Распределение пациенток по возрасту представлено в табл. 1.

Таблица 1

Распределение пациенток по возрасту

Возраст	Количество пациенток	
	Абс.	%
До 35 лет	314	56,1
36–39 лет	162	28,9
40 лет и старше	84	15,0
Итого	560	100,0

У 282 (50,3%) женщин в качестве причины бесплодия был выставлен диагноз трубно-перитонеальный фактор (N 97.1), в 73 (13%) случаях – отсутствие овуляции (N97.0). Бесплодие, обусловленное с мужским фактором (N 97.4) было установлено у 146 (26,1%) супружеских пар, бесплодие неясного генеза (N 97.9), – у 59 (10,6%). Анализ представленных медицинских документов позволил в ряде случаев уточнить причины бесплодия. Так у 22 пациенток в справках о проведенной ранее диагностических операциях и исследованиях был отмечен наружный и внутренний (аденомиоз) генитальный эндометриоз, т.е. имело место сочетание нескольких причин бесплодия.

Лечебный цикл. Индукция суперовуляции в большинстве лечебных циклов проводилась с использованием протокола с антагонистами гонадотропин-рилизинг гормона (антГнРГ), доля протоколов с агонистами (аГнРГ) составила 38%. В протоколах с аГнРГ у 172 (80,7%) пациенток мы использовали «короткий» протокол, у 19 (9%) – «длинный», «супердлинный» протокол был проведен у 22(10,3%) женщин, у которых был установлен диагноз наружного генитального эндометриоза и аденомиоза.

Результаты

В итоге индукции суперовуляции было получено и пунктировано в среднем $9,4 \pm 4,2$ фолликула. Среднее число ооцитов на фолликул составило 0,82. Оплодотворение произошло в 81% случаев, частота дробления составила 99,5%.

Ни у одной пациентки не было перенесено более двух эмбрионов (позиция группы), среднее число перенесенных эмбрионов составило $1,86 \pm 0,26$.

Частота наступления беременности. В программе ЭКО частота наступления беременности на цикл составила 15,6%, на пункцию – 16,3 %, на перенос – 18,1%. В программе ИКСИ эти показатели составили соответственно 26,6%, 27,9%, 31,1%.

У женщин старше 43 лет не было получено ни одной клинической беременности. Учитывая драматичное влияние возраста на исход лечения, для оценки эффективности ЭКО/ИКСИ в зависимости от причины бесплодия были проанализированы результаты в соответствующих группах у женщин моложе 40 лет (табл. 2).

Таблица 2

Частота наступления беременности в расчете на перенос эмбрионов в зависимости от причины бесплодия в циклах ЭКО/ИКСИ в группе женщин младше 40 лет

Диагноз бесплодия, код по МКБ-10	Кол-во переносов	Частота наступления беременности	
		Абс.	%
N 97.0 (ановуляторное)	63	16	25,4
N 97.1 (трубно-перитонеальное)	173	47	27,2
N 97.4 (связанное с мужским фактором)	119	49	41,2
N 97.9 (неуточненное)	19	2	10,5
Итого	374	114	30,5

У 22 пациенток (16 из группы «неуточненное бесплодие», 6 женщин из группы «трубно-перитонеальное бесплодие»), у которых был выявлен не внесенный в диагноз направления наружный генитальный эндометриоз и аденомиоз, индукция суперовуляции проведена в варианте супердлинного протокола с аГнРГ. Клиническая беременность наступила у 4 женщин, что составило 18,2% в расчете на перенос эмбрионов.

Осложнения. Частота эктопических беременностей в расчете на циклы, в которых был произведен перенос эмбриона, составила 0,4%. Синдром гиперстимуляции яичников тяжелой степени, потребовавший госпитализации пациенток, встретился в 4 случаях, (в расчете на число начатых циклов ЭКО – 0,7%). 1 пациентка была госпитализирована в связи с обострением хронического сальпингоофорита после пункции яичников, что составило 0,19% в расчете на количество выполненных пункций.

Обсуждение

Достаточно большое количество (201/22.2%) поступивших в отделение эпикризов, которые не соответствовали установленным министерством требованиям по объему и результатам обследования или содержали информацию о наличии противопоказаний к применению ВРТ, свидетельствует о недостаточно ответственном подходе лечащих врачей на местах к отбору и направлению пациентов на лечение по федеральным квотам. На этом этапе проблема сводилась к затрате сотрудниками

отделения времени на анализ документов, выдачу письменных отказов и неоправдавшимся ожиданиям пациентов. Но, в случаях, когда пациентам пришлось отказать в лечении при их приезде в Санкт-Петербург и обращении в Центр (35/6%), к временным и моральным потерям добавились весьма значительные материальные затраты граждан на дорогу и пребывание вдали от дома, которые у нередко превышали 10-15 тысяч рублей.

Отсутствие в программе ограничений по возрасту привело к тому, что почти половина пациенток была старшего репродуктивного возраста, а среди них 15% входили в группу «40 лет и старше», т.е. имели сниженные шансы на наступление беременности или вообще таких шансов не имели (15 пациенток старше 43 лет). Необходимо отметить, что из 9 женщин в возрасте 40-43 года, у которых наступила беременность, у 6 беременность замерла в сроке до 7 недель, что с большой вероятностью было следствием хромосомных aberrаций, характерной для старшего репродуктивного возраста. В странах, где государство или страховые компании оплачивают проведение программ ВРТ, ограничения по возрасту существуют: 38-40 лет. Следует признать, что выдача квоты после 44 лет и «рекорд» – в 50 лет, уступка формально/юридически законным требованиям этих женщин, являлась ничем иным как неоправданной тратой бюджетных средств. В рассматриваемый период такая «благотворительность» обошлась государству в более чем 7 миллионов рублей.

Выявленные при обращении в отделения и не указанные в направлениях заболевания, одним из проявлений которых является бесплодие, можно отнести к ожидаемым результатам, подтверждающим сложность проблемы и высокую частоту сочетания различных выявляемых и не выявляемых (неустановленных, необъяснимых) причин бесплодия. В силу понятных организационных причин мы не имели возможности заниматься более углубленным обследованием пациентов. Не вызывает сомнения, что такое обследование привело бы к увеличению доли диагностированных сочетанных причин бесплодия. Если учесть, что группа пациентов, направленных на лечение с диагнозом мужское бесплодие составила 26,1% и всем им было показано ИКСИ, то увеличение частоты использования ИКСИ до 52,5% (в этот период ИКСИ выполнялось нашими эмбриологами только в случаях получения патологической спермы), можно считать доказательством справедливости такого предположения. На проблемы, связанные с возрастом пациенток, недостаточно полное обследование и отсутствие в большинстве случаев должной подготовки у пациентов, направленных на ВРТ по федеральным квотам, отмечали в своих выступлениях и другие коллеги (1, 2).

Получение в результате индукции суперовуляции в среднем более 9 фолликулов, высокая частота оплодотворения (81%) и дробления эмбрионов (99,5%) свидетельствуют, что специалистам удалось преодолеть описанные проблемы и успешно завершить важные этапы процедуры: получить у большинства пациенток достаточное количество ооцитов и провести их оплодотворение и культивирование эмбрионов с высокими итоговыми показателями.

Однако, один из основных критериев – частота наступления беременности в группе ЭКО (18,1% на пере-

нос) оказался существенно ниже ожидавшегося нами. Столь низкий результат в ЭКО нельзя в полной мере связать с отсутствием достаточного опыта у только начавшей работу в области ВРТ части наших сотрудников. Об этом свидетельствует высокая частота беременности в группе ИКСИ (31,1% на перенос) и у женщин моложе 40 лет (41,2% на перенос), при том, что, как показал анализ, все врачи и эмбриологи в одинаковой мере участвовали в ведении циклов ЭКО и ИКСИ. В настоящее время нам не удалось найти очевидных объективных причин столь большой разницы результатов в этих группах. Возможно, имеет место кластерный эффект, связанный с относительно небольшим числом наблюдений. Очевидно, что для выявления причин неудовлетворяющего нас исхода лечения в группе ЭКО, необходимо продолжение набора материала и увеличение спектра анализируемых показателей.

Следует отметить, что при первом консультировании достаточно часто врачами отделения выявлялись состояния, которые по общему мнению могли снижать шансы на достижение положительного результата. В таких случаях было бы целесообразно отложить начало лечения, выполнить дополнительное обследование, например: гистероскопию для исключения патологии полости матки, хронического эндометрита или лапароскопию для уточнения причины бесплодия и провести корректирующую терапию, что повысило бы шансы на успех. Однако, у абсолютного большинства пациентов из отдаленных регионов осуществить такой подход в регламентированных условиях было невозможно.

Частота осложнений. Частота эктопических беременностей (0,4%) и синдрома гиперстимуляции (0,7%) оказались существенно ниже средне- российских показателей (соответственно 1,9% и 2,0%), что может рассматриваться как свидетельство профессионально качественной работы группы.

Выводы

1. Избранная руководством ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» стратегия в подборе и подготовке специалистов, реализация которой была начата задолго до открытия перинатального центра, обеспечила качественное оказание услуг и высокие результаты с самого начала работы отделения ВРТ.

2. Отсутствие должного прямого контакта между лечащими врачами в регионах и сотрудниками отделения ВРТ является причиной низкой эффективности работы на этапе отбора и обследования пациентов, высокой частоте отказов в приеме на лечение (26,1%). По этой же причине невозможно осуществить должную подготовку пациенток к лечению. Указанные проблемы сопровождаются неоправданными расходами как со стороны государства, так и со стороны граждан.

3. Отсутствие ограничений по возрасту для женщин, которым может быть предоставлена федеральная квота на ВРТ, приводит к поступлению на лечение пациенток, не имеющих физиологических ресурсов для наступления и вынашивания беременности.

4. Установление прямого контакта между специалистами отделений ВРТ и врачами, проводящими отбор и об-

следование пациентов в регионах, и введение возрастного порога на преодоление бесплодия за счет бюджетных средств – это мероприятия, которые могут повысить эффективность работы по достижению положительного результата в преодолении бесплодия – наступление беременности и рождение здоровых детей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Маясина Е.Н., Портнов И.Г., Квашина Е.В., Янчук Т.В.* Эффективность программ ВРТ при государственном финанси-

ровании // Материалы XIX международной конференции «Репродуктивные технологии сегодня и завтра» Российской Ассоциации Репродукции Человека. – 2009. – С. 18.

2. *Витязева И.И., Бармина И.И.* Причины отказов пациентам, направленным на лечения бесплодия методом ЭКО за счет средств федерального бюджета // Материалы XXI международной конференции «Репродуктивные технологии сегодня и завтра» Российской Ассоциации Репродукции Человека. – 2011. – С. 17.

3. Отчет за 2009 год. Регистр центров ВРТ России. Российская Ассоциация Репродукции Человека // [Электронный ресурс]. URL: http://www.rahr.ru/otcheti/Otchet_zh-2009_pages.pdf.

«ОБЕТНЫЕ» БЕРЕМЕННОСТИ В ЦАРСКИХ СЕМЬЯХ В XVI–XVII ВЕКАХ

А.И. Танаков

*ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития России,
Санкт-Петербург, Россия*

Танаков Аркадий Иванович – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник научно-исследовательского сектора истории медицины ФГБУ ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова.

Контактная информация: ФГБУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова Минздравсоцразвития России», ул. Акkuratова, д. 2, Ст-Петербург, Россия, 197341. E-mail: Tanakov-SPb@mail.ru (Танаков Аркадий Иванович).

Резюме.

Статья посвящена историческому анализу попыток решения репродуктивных проблем в российских царских семьях в XV–XVII веках, исходя из церковного благочестия русских цариц. Описаны церковные обеты, данные Софией Палеолог, Соломонией Сабуровой, Анастасией Романовой, Ириной Годуновой и другими русскими царицами, а также участие царских семей в церковном строительстве в связи с бесплодием и благополучным рождением царских детей. Обсуждается вопрос об участии в решении репродуктивных проблем царских семей различных церковных деятелей эпохи. Сделан вывод о том, что церковные обеты не являлись эффективными средствами «народной» медицины, а были проявлениями благочестия, характерного для царских семей в XVI–XVII столетиях.

Ключевые слова: церковные обеты; история России; царские семьи в XVI–XVII веках, бесплодие, роды у русских цариц.

“VOTIVE” PREGNANCY IN THE ROYAL FAMILIES IN THE XVI-XVII CENTURIES.

A.I. Tanakov

Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, Saint-Petersburg, Russia

Corresponding author: Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, 2 Akkuratova st., St Petersburg, Russia, 197341. E-mail: Tanakov-SPb@mail.ru (Arkady I. Tanakov – PhD, Leading Researcher of Research the history of medicine sector).

Abstract.

Paper is devoted to historical analysis attempts to solve fertility problems in the Russian royal family in the XVI–XVII centuries, starting from the church of piety Russian queens. Described church vows, Sophia Paleologus data, Solomonina Saburova, Anastasia Romanova, Irina Godunova and other Russian queens, as well as the royal families participated in a church building in connection with fertility and well-born royal children. The question of participation in solving fertility problems the royal families of various religious figures era. It is concluded that the church vows were not an effective means of “folk” medicine, and there were manifestations of piety characteristic of the royal families in the XVI–XVII centuries.

Keywords: religious vows, the history of Russia, the royal family in the XVI–XVII centuries, infertility, birth in Russian queens.

Статья поступила в редакцию: 08.11.2011, принята к печати 17.11.2011.

Немецкий антрополог Г. Плосс в середине XIX века писал: «Ни одна функция не играет такой выдающейся роли в жизни женщины, как рождение ребенка, момент, когда она становится матерью. Лишь давши жизнь новому существу, женщина исполняет назначение, которое указано ей в экономии природы...» [1]. В XVI–XVII столетиях в великокняжеских и царских семьях способность к полноценному деторождению, как к залого продолжения царствования династии, считалась не только важной биологической, но и основной социальной функцией жен русских монархов. В связи с этим все, что касалось «всемирной государственной радости», как называли рождение детей царской крови, широко обсуждалось обществом [2]. Реакции российской и зарубежной обществственности в ответ на рождение в царских семьях детей существенно не отличались от таковых в связи с победами в войнах, избавлением от эпидемий и природных стихий. Все эти проявления милости Божией, – как считали на Руси, вызывали ответные благочестивые реакции, некоторые из которых сохранились и до настоящего времени.

Церковный историк Л.П. Рушинский в 1871 г. писал: «Идеал Христианской благочестивой жизни сложился у нас своеобразно; наш практический нравственно-религиозный быт имел особенный вид и свойство; тут мы видим благочестие собственно русское, такое благочестивее, которое у нас только на Руси и можно было найти». Посетившие Москву в 1656 г. представители Антиохийского Патриархата были поражены экстремальному проявлению религиозности русского народа, «необыкновенной...привязанностью к внешним приемам благочестия», а путешественник Иоганн Фабри о русском понимании благочестия писал: «Помолимся прилежно Богу, чтобы Он положил конец этой Фараоновой гордости нашего сердца, и ниспослал нам благодать, чтобы мы научились добрым плодам у тех, кого мы называем дикарями» [3]. Несмотря на то, что с принятием христианства древние формы почитания предметов ушли в прошлое, на Руси склонность к воплощению сакральной энергии в зримые формы, особенно в некоторых формах православного культа (где элементы фетишизма существовали изначально), и в особенностях религиозной психологии, не только не исчезла, но и в течение всей истории России нарастала и продолжает расти [4].

Для российского царствующего дома в XVI–XVII веках было характерно особое благочестие, которое с точки зрения современного христианина, понимающего под святостью и благочестием, прежде всего, определенное морально-религиозное состояние, может напоминать проявления языческих верований. И.Е. Забелин, описывая домашний быт русских государей, писал, что «в болезнях и скорбях домашних царицы нередко подымали в свои комнаты чудотворные иконы, ... служили молебны. С особенной верой они почитали святые воды с чудотворных крестов и святых мощей, а также из святых источников» [5]. Самыми различными, многочисленными церковными таинствами и ритуалами было окружено все, что касалось рождения детей в царских семьях, начиная с процедуры бракосочетания. В «Дворцовых разрядах» 1626 г. описана церемония бракосочетания и подготовка к первой брачной ночи первого русского царя

из династии Романовых Михаила Федоровича и Евдокии Лукьяновны. Упоминается о множестве разного рода свечей, которые несли перед новобрачными, о боярине, который специально следил за тем, чтобы никто не перебежал дорогу царю и царице. В своей напутственной речи отец царя патриарх Филарет Никитич желал новобрачным: «...подаст вам Господь благородная чада, яко же Аврааму и Сарре Исаака, и Исааку Иакова, и Елкаие и Анне чудного Самуила и прочим древним отцем, Богу угодившим...». Указывается на множество по определенной схеме расставленных в «сеннике» икон и крестов «золотых с мощми», а также на уложенные под брачной постелью ржаные снопы – языческие символы плодородия, на семь перин, возложенных на них. «А как государь пришел к сеннику, и боярыня Иванова жена Никитича Романова, что в материно место, положила на себя шубу соболию шерстью вверх, осыпала царя и великого князя и его супругу царицу и великую княгиню Евдокею осыпалом» [6]. Подобные весьма насыщенные причудливыми ритуалами свадебные церемонии были описаны при бракосочетании Василия III, Иоанна IV, Василия Шуйского [7]. Во все российские епархии посылались «списки с богомольной памяти духовенству» с извещениями о бракосочетании царя, в которых было «велено приказати молиться о том, чтобы Всемиловитый Бог даровал им благородные чада в наследие рода». Впоследствии, в период попыток десакрализации царской власти после Октябрьской революции 1917 г., усложненный ритуал великокняжеских свадеб дал некоторым историкам и беллетристам многочисленные поводы для иронии. Один из них, Василевский И.М., в 1923 г. писал: «Свадьба Михаила Феодоровича была отпразднована пышно. Ложе для новобрачных по древнему обычаю устраивалось на снопах, причем «от дурного глаза» полагалось, чтобы число снопов было 27. Сверх снопов укладывался ковер, а на него перина. По справкам летописца, на свадьбе Михаила Феодоровича (гулять, так гулять!) было положено 7 перин одна на другую. Как взбирались молодые на этот своеобразный эшафот – летописец не сообщает. По ритуалу, новобрачная должна была ждать царя в Грановитой палате. Когда все было подготовлено к встрече, послали за венценосным мужем, призывая его особой формулой: «Государь, царь и великий князь всей России! Время тебе, государю, к своему делу идти!» По обряду, один из гостей должен был во время свадьбы подойти к новобрачным, в вывороченном шерстью вверх тулупе и пожелать невесте «столько детей, сколько шерстинок в тулупе». Норма, очевидно, несколько преувеличенная... В день свадьбы жениху и невесте есть не давали; только после того, как в ответ на особый запрос отведенные в свой покой молодые отвечали, что «все в добром здоровье», им позволялось есть особую курицу, «обернутую в скатерть и загодя унесенную в сенник ... Оставим в стороне щекотливые подробности и доказательства целомудрия новобрачной, на каких подробно останавливаются летописцы. Торжественно завершается обряд «раскрывания» царицы. Раздвинут покров, заслонявший молодую жену от царя, и на этот момент все окружающие могут «иметь счастье увидеть ее светлые очи». Кончен обряд, отведена в царские терема новобрачная – и отныне никто не имеет права видеть царицу...» [8].

С незапамятных времен рождение детей было окутано туманом таинственности. Все, что касалось деторождения, в течение многих столетий считалось чем-то непостижимым для человеческого понимания, своеобразной ареной борьбы сверхъестественных сил. В монографии Г. Плосса есть особая глава, называемая «Мистицизм родов», где сказано: «У весьма многих народов мы встречаем представление о сверхъестественных силах, которые ставятся в непосредственную связь с рождением ребенка. Одни доставляют помощь и облегчение, другие же оказывают себя враждебными и вредными. Чем ниже стоят люди в культурном отношении, тем более преобладает у них вера в злых духов, причиняющих роженице болезни, страдания и опасности. Отсюда естественно возникает желание найти средство, чтобы удалить и сделать безвредными подобных демонов. Впоследствии присоединяется также доверие к высшим силам, к богам, могущественное покровительство которых можно обеспечить себе молитвами и жертвоприношениями...». В числе причин мифологических воззрений на родовые процессы и формирования системы дифференциации чудесной помощи при разных акушерско-гинекологических проблемах Г. Плосс называл следующие: «... покровительствующая сила все более и более приобретает характер божества, помощь которого можно обеспечить себе молитвой и жертвоприношением ... Так как число добрых духов, ведущих непрерывную борьбу с демонами, весьма значительно, то мало-помалу дело естественно дошло до разделения труда, так что, в конце концов, каждый дух имеет строго ограниченную область в управлении миром. Там, где из многобожия выработался монотеизм, этому единому божеству принадлежит, понятно, неограниченная власть над чудесным в акте родов. Но и единому божеству монотеистических народов приходится выдерживать борьбу со злым духом, борьбу, в которой ему нередко помогают добрые духи и святые. Характерная черта духовной жизни народов состоит в том, что божество, которое, по их верованиям, заведует родами, управляет также и зачатием, наиболее удивительным процессом в природе ... На первый взгляд, может показаться странным противоречием, если мы станем говорить о богах рождения у монотеистических народов, так как ведь они должны поклоняться единому Богу. Но мы сейчас увидим, что народы эти верили, что в исключительных случаях разрешения от бремени проявляют свою деятельность и особые низшие божества. Несмотря на всю их многобожность, старая вера в богов и демонов пустила глубокие корни, и монотеизм не вполне их уничтожил. Иудейство, ислам и христианство, в конце концов, только дали новые имена старым воззрениям...» [1]. В иудаизме в процессе родов неизменно опасались «душившую младенцев» Лилиф, и все мистические действия были направлены на предупреждение возможного ее влияния на роженицу и новорожденного – с призыванием на помощь трех ангелов, Сеноя, Сансеноя и Самангелофа; в странах Европы роженицы и их родственники обращались за помощью к святым Маргарите и Роху, а в некоторых районах Италии – к святым Либеро, Мартино и Витторио. В Италии же для облегчения родов над головой роженицы веша-

ли портрет св. Либерия и подпоясывали ее веревкой, освященной на мощах Франциска Ассизского.

На Руси в родах царицам не оказывалось никакой медицинской помощи [2]. Говоря об этом, профессор Г.Е. Рейн в 1889 г. сообщал: «Допетровский период отличался поразительным однообразием нравов всех слоев тогдашнего общества и неизменно тянулся многие сотни лет...» [9]. Деятельность повивальных бабок на Руси заключалась, прежде всего, в защите роженицы и новорожденного от действия «злых сил». Повитуха совершала особые магические действия, произносила специальные заговоры, не имевшие ничего общего с молитвами, но обращенные к Анне Пророчице, к страстотерпцам Косме и Дамиану, к преподобным Зосиме и Савватию Соловецким. Главной своей патронессой российские повивальные бабки считали «бабушку Соломону» (Соломею, Соломонию). По народным представлениям, Соломея совершала все те же действия с Младенцем Христом, которые предстояло исполнять повитухе. В своих заговорах-молитвах они просили: «Пресвятая Богородица, отпусти матушку Соломону, не погнушайся еже грешной, помоги мне при родах...» [10]. Г. Плосс, рассуждая о «повивальной» помощи у разных народов мира, сообщал: «Исключительное положение, бесспорно занимаемое повивальными бабками в нашей жизни, их зрелый опыт, их познания во всем, касающемся наших недугов, физических и душевных, все это не могло не послужить пищей суеверному представлению, что они знакомы с сверхъестественными силами природы и наделены особым даром исцелять при помощи всевозможных волшебных средств различные болезни. В этом отношении народное суеверие приравнивает их к пастухам, кузнецам, охотникам и палачам» [1]. Г.Е. Рейн описал некоторые представления русского народа о деятельности повивальных бабок: «...они блюдают строго за соблюдением обычаев старины, нашептывают молитвы и различные причитания, ухаживают за роженицей, развлекают ее беседой и исполняют все ее прихоти...; трут ей спину или поглаживают и правят живот, натирая его деревянным маслом, дают роженице советы, как держать себя в том или другом периоде родов... Часто вся роль повитухи при правильных родах состоит в принятии ребенка, перевязке пуповины и купании его. Также бабка иногда при рождении ребенка дует на половые органы роженицы и шепчет молитвы ... Общая картина хода родов русской женщины: в первом периоде родов роженица ходит по избе или сама, или ее водят бабка. Или хождение производится вокруг стола, причем этому обстоятельству придается какое-то особенное, чуть не религиозное значение, или роженицу ведут по двору, по всем службам, в хлев, ... т. е. искать счастливого места... близ Москвы лежащее положение избегается будто бы потому, что, лежа, рождает скот ... При кровотечении в послеродовом периоде повитуха «заговаривает» кровь... При затянувшихся родах... дутье в бутылку, ... вызываются рвотные движения. Между рвотными движениями попадают следующие: засовывать косы в рот роженице, поят ее водой с мылом, деревянным маслом, дают есть хлеб со вшами... настой шафрана на водке, настой корицы... целый ряд симпатических средств: нашептанная вода, искры, т. е. угольки, отскочившие в

виде искры из печки, глоток воды изо рта в рот от бабки к роженице ... При задержке последа добывается кусок сахара и на сахар выманивается послед ... Жутко становится, на первый взгляд, за бедную русскую женщину. Чего-то она не потерпит во время родов! То чуть не запаривают ее в бане, то выгоняют из избы в хлев на холод, то водят ее до изнеможения по хате и по двору, то подвешивают к потолку и встряхивают, точно во времена инквизиции, то, наконец, пичкают ее внутрь невозможно противными вещами. Чуть ли не все авторы, пишущие о народном акушерстве, в особенности не врачи, высказывают мнение, что русская роженица – мученица, а все народное акушерство не что иное, как одно колоссальное невежество, направленное исключительно на вред и мучения...» [9].

Сразу после рождения ребенка к царице призывался царский духовник, который давал новорожденному имя, а его матери вручал особую «четыредесятидневную» или «банную» молитву. Первыми, кому было разрешено официально поздравлять царицу с «государской радостью», был патриарх «с властью». Строго соблюдаемой традицией было крещение восьмидневного младенца в Чудовом или в Троице-Сергиевом монастырях, заказ икон «в меру возраста» с изображением святого, чьим именем ребенок был назван [11]. Новорожденным царской крови невольно приходилось так же, как и их матерям, строго поститься. В записках архидьякона Павла Аллепского, в 1656 г. сопровождавшего во время пребывания в Московии Антиохийского патриарха Макария, рассказывается о том, как грузинская царица Елена не могла убедить русскую царицу Марию Ильиничну во время поста есть мясо для того, чтобы полноценно кормить грудью четырехмесячного царевича Алексея [12].

Одним из специфических для России проявлений христианского благочестия с давних пор были обеты, даваемые по самым разным поводам. Обеты («neder» (евр.)), как форма общения с Богом, существовали в разных странах и были известны с давних времен: обеты Иакова, Иеффая, Анны; обеты назорейства, монашеские, брачные обеты, обеты заклития. На Руси, исходя из специфики русского благочестия, итогами обетов, даваемых представителями разных слоев общества, становились не столько совершенствование душевного состояния человека, очищение его сердца от страстей и греховных помыслов, сколько материальные жертвы: строительство храмов, драгоценные вклады, паломничества в монастыри. Об обетах, связанных с рождением детей, указывал в своем труде Г. Плосс: «Сверхъестественная помощь при тяжелых родах – обыкновенно в таких случаях помощь ожидается только от верховного божества, однако у весьма многих народов постепенно выработалась вера в определенных богов... содействие снискивается помощью молитв, жертвоприношений или обетов. И к тем, и к другим нередко обращаются лишь при посредстве третьих лиц, каковыми, конечно, являются преимущественно жрецы и жрицы. Иногда этому должно предшествовать чистосердечное покаяние во всех грехах, имеющих отношение к родам, как со стороны самой роженицы, так и ее мужа. Если после всего этого божество не оказывает ожидаемой помощи, т. е. роды все-таки имеют неблагоприятный исход, то

это указывает на то, что покаяние было неполным и не чистосердечным» [1].

Следует отметить, что на Руси каких бы то ни было отличий – как по форме, так и по итогам – в обетах, связанных с репродуктивными проблемами в царских семьях, от обетов, данных по другим поводам, не наблюдалось. Как, например, в честь завоевания Казани Иоанном Грозным были воздвигнуты «обетные» храм Василия Блаженного и Благовещенский монастырь в Муроме, а по обету и в благодарность за спасение Москвы от польско-литовских захватчиков в день Покрова Божией Матери 1 октября 1618 года Михаил Федорович построил Покровскую церковь в Рубцове; так в честь рождения царских детей были построены не менее значимые в историко – архитектурном отношении «обетные» Екатерининский монастырь под Москвой и церковь Иоанна Предтечи на Старом Ваганькове.

В исторической литературе по не совсем непонятным причинам «обетными» принято называть те «государские» беременности, о которых всего лишь упоминается в имеющихся отношении к церкви документах. Например, О.Е. Климов, рассуждая о времени постройки Богородично-Рождественского монастыря в Можайске, утверждает: «Если трапезная церковь Введения имела придел св. Феодора Стратилата, то в монастыре, значит, были два престола – Иоанна Лествичника и Феодора Стратилата, то есть патрональных святых царевичей Иоанна Иоанновича и Феодора Иоанновича – сыновей Иоанна IV. Подобное сочетание престолов характерно для монастырского строительства самого Иоанна Грозного (в Кирилло-Белозерском, Соловецком, Переславском Никитском, Клопском Троицком монастырях) и связано с молением о царевичах. На этом основании можно отнести их возведение ко времени после 1558 года, то есть после рождения Феодора Иоанновича» [13]. И таких «апокрифических» предположений в исторической литературе чрезвычайно много.

Считаем целесообразным выделить три формы проявления христианского благочестия, связанного с «всемирными радостями»:

А. Обращение русских царей и великих князей за молитвенной помощью к Вселенским Патриархам, отправление грамот в российские монастыри, а также в обители Православного Востока (на Афон, в Иерусалим, на Синай) без каких бы то ни было конкретных обещаний.

Б. Строительство храмов, благоустройство монастырей, вклады в церкви и в обители в знак благодарности Богу за чудесную помощь при рождении ребенка. В этих случаях никаких предварительных обещаний также не давалось.

В. Обеты, данные в связи с различными репродуктивными проблемами в царских семьях (бесплодии, отсутствии ребенка мужского пола, «тяжелыми» родами), и их выполнение по получении просимого.

Просьбы молитв о рождении детей в царских семьях были традиционными для всех великокняжеских семей, – вне зависимости от того, имелись ли медицинские или иные основания для сомнений в полноценности репродуктивной функции у жен монархов, или таких оснований не было. Такие просьбы содержатся в царских грамотах, сохранившихся в «актах» Антониево-Сийс-

кого монастыря Архангельской епархии, Новгородского Иверского монастыря, в актах Холмогорской и Устюжской епархий [14]. В 1514 г. московский великий князь Василий III, отправляя в Османскую империю посольство, приказал своим послам посетить Афон, где они должны были передать инокам его милостыню и просьбу помолиться о даровании московскому престолу наследника. В 1584 г. царь Феодор Иоаннович через своего посла в Константинополе умолял трех патриархов, – Константинопольского, Антиохийского и Александрийского, «молиться за государя и благоверную его царицу Ирину, чтобы Господь Бог даровал им чадородие» [15]. В следующем году в своей грамоте к Киево-Печерскому архимандриту Мелентию он же просил: «...А о нас бы есте и о нашей царице и великой княгине Ирине о здравии и о чадородии в наследие царствия нашего молили бы все-сильного Господа Бога и Пречистую Его Матерь, и всех святых» [16]. 23 января 1589 г. при избрании первым русским патриархом московского святителя Иова, как рассказывал епископ Арсений Елассонский: «...по мановению Государыни, выступил вперед середины залы величавый почтенных лет мужчина и просил Патриарха «помолиться о жизни и благополучии Великого Князя и его супруги, которые доказали ему столь щедрыми подарками свою любовь и почтение, и умиловить Господа Бога, чтобы он даровал им наследника». С подобной же просьбой обратился старец к спутникам Патриарха, которые все громким голосом стали молить Небо об исполнении этого желания. Затем Великая Княгиня с большим чувством и со слезами просила духовенство молиться усерднее Господу Богу о даровании ей наследника. Все плакали, до того были тронуты, и воссылали еще раз самые усердные мольбы, которые они заключили словами: «Пошли ей, всемогущий Господи, то, что для нее самое важное, а именно, наследника ея Царству» [17]. Подобные просьбы присутствуют и в грамотах царя Феодора к вселенским патриархам в марте 1592 года: «...чтоб милосердый Бог вашего ради честнейшего архиерейства, и всех благочестивых святейших патриарх, и всего с вами освященного...собора молитв подал нам милость свою и разверзл бы союз чадородия нашего в наследие рода нашего, дабы многорасленная ветвь царского нашего корени процвела в надежу нашим великим государствам...».

Несмотря на наличие двух малолетних дочерей, в 1652 г. царь Алексей Михайлович умолял патриарха Никона: «...за жену мою помолиться, чтобы, ради твоих молитв, разнес Бог с ребеночком, а уже время спеет, а какой грех станется, и мне, и ей, пропасти от кручины» [18]. В январе 1671 г. в «Царской грамоте... о бракосочетании царя Алексея Михайловича с Натальею Кирилловною Нарышкиною» архимандриту Новгородского Иверского монастыря Феодосию было сказано: «...В нынешнем во 179 году, Генваря в 22 день, изволили мы, великий государь, сочетаться законному браку, а понять дщерь Кирила Полуектовича Нарышкина Наталию Кирилловну. И как к вам ся наша, великаго государя, грамота придет, и вы б со всем освященным собором молили Всемогущего в Троице славимого Бога и Пречистую Богородицу соборне и келейне, и пели молебны со звоном, чтоб милостивый Господь Бог умножил лет живота нашего и даровал бы нам благодородные

чада в наследие рода. Также и в ектениях соборне ж и келейнее Бога молили...» [19].

Практически сразу после появления на свет царских детей в епархиальные управления, а оттуда во все российские монастыри и храмы посылались витиеватые, как две капли воды, похожие друг на друга извещения – от самого царя и от патриарха. Например, в актах Антониево - Сийского монастыря Архангельской епархии сохранилась грамота патриарха Филарета Никитича от 24 апреля 1627 г. о рождении царевны Ирины Михайловны: «Нынешнего 135-го году апреля в 22 день по прошению у Всемогущего и Троицы славимаго Бога благочестивого и христоролюбивого государя царя и великого князя Михаила Феодоровича всея Руси и его благоверные и христоролюбивые царицы и великие княгиня Евдокеи и за молитв святых ваших и всего освященного собора вашего благоверную и христоролюбивую царицу и великую княгиню Евдокею Бог простил, и родила царевну и великую княжну Ирину. И как к тебе ся наша грамота придет, и ты б разослал от себя нарочно в Пенегу и в Кевролу в нашу патриаршу десятину к архимандритам и к игуменам, и в соборы к протопопам, и по всем церквам богомольные грамоты и велети всему освященному собору молити Бога и Пречистую Его Матерь и всех святых соборне и келейнее и в ектениях молити Бога о благоверном и христоролюбивом государе царе и великом князе Михаиле Феодоровиче всея Руси и о его благоверной и христоролюбивой царице и великой княгине Евдокее по прежнему, каков указ послан к тебе преж сего в прошлом в 134-м году февраля в 20 день, разве приложить ныне в ектению того числа, как к тебе ся наша грамота придет, имя царевны и великия княжны Ирины...». В апреле 1628 г. точно такая же грамота известила обитель о рождении царевны Пелагеи Михайловны, а в марте 1629 г. – о появлении на свет царевича Алексея Михайловича – с приказанием «о служении по сему случаю молебнов» [20]. Грамоты находились в пути от двух до трех месяцев, принимались «под расписку» и были обязательны для исполнения.

Все вышеупомянутые просьбы о молитвенной помощи и грамоты с извещениями о рождении царевича или царевны иногда сопровождались царскими милостынями, но никогда не сопровождались какими-либо обещаниями.

Древнейшей традицией, связанной с рождением детей царской крови, являлась благодарность Богу в виде драгоценных вкладов в монастыри и храмы, а также постройки церковных зданий. Эта благодарность была связана не только с благополучным завершением родов, но и с различными проявлениями Божией милости в период беременности. В 1299 г. после рождения в семье тверского князя Михаила Ярославовича первенца Дмитрия, названного впоследствии «Грозные очи», в Твери был заложен Дмитровский придел Спасо - Преображенского собора [21]. В 1392 г. жена Дмитрия Донского Евдокия в знак благодарности за свое спасение от татарского плена во время ее беременности восстановила в Переславле-Залесском разрушенный Горицкий монастырь [22]. В XV веке князь Георгий Александрович Тверской, возвращаясь с поля битвы, был встречен своей супругой Анастасией, объявившей ему о рождении сына Иоанна.

На месте этой встречи князь построил женский монастырь, посвятив его главный храм Сретению Господню, а два придела – ангелам своих жены и сына, преподобномученице Анастасии Римляныне и Рождеству Иоанна Предтечи [23]. Георгиевский придел кремлевского Успенского собора в Москве был устроен великим князем Иоанном III в честь рождения его сына Георгия 27 марта 1480 г. По повелению жены Иоанна IV Анастасии Романовны в память о рождении ею царевича Феодора Переславльский мужской монастырь был обращен в Феодоровский женский, а сам Иоанн Грозный по этой же причине построил в нем храм во имя великомученика Феодора Стратилата [24], а также Введенскую церковь в Можайском Лужецком монастыре. В московском Рождественском монастыре Анастасия Романовна построила Никольский придел в связи с тем, что проезжая мимо этой обители, она впервые почувствовала шевеления ребенка, которым была в то время беременна. В 1626 г. царь Михаил Феодорович Романов в благодарность Богу за рождение своей дочери Ирины на ул. Покровке в Москве построил Троицкую церковь с приделами великомученицы Екатерины и мученицы Ирины [25]. Памятником его же «веры и благочестия» называли основанный им на «старом государевом дворе» в знак благодарности Богу за появление на свет Алексея Михайловича Знаменский монастырь [26]. Основание подмосковного Екатерининского монастыря и возведение одноименной церкви на Большой Ордынке в Москве стали следствием чудесного «сонного» явления царю Алексею Михайловичу в 1658 г. великомученицы Екатерины, возвестившей ему о скором рождении у его супруги дочери [27]. Рождение во время всеобщего бдения на 22 октября 1648 года царевича Дмитрия послужило основанием для указа его отца царя Алексея Михайловича о праздновании Казанской иконы Божией Матери по всей России. А в 1651 году по его же указу, в связи с очередной «государской радостью» – рождением царевны Евдокии игумен Соловецкого монастыря был возведен в сан архимандрита [28].

Особую и весьма интересную страницу в истории царских фамилий в связи с их акушерским анамнезом составляют проявления Божией благодати в виде пророчеств от монахов и Христа ради юродивых. Иногда эти предсказания также имели следствием монаршие милости. Некоторые из этих откровений можно было бы назвать не только чудесной, но и своевременной акушерской помощью. Одно из древнейших описаний такого пособия содержится в «Степенной книге Царского родословия». 15 марта 1415 г. жена великого князя Василия Дмитриевича София Витовна, «нача вельми изнемогати, яко и к концу приближитися ей», ее муж, «о сем скорбящее вельми», послал в Иоанно-Предтеченский монастырь к старцу Иакову Железнодорожному, с просьбой, «да помолится о великой его княгине, будет ли ей живот». Иаков предсказал благополучный исход этих родов и просил молиться «великому мученику Логгину» [29].

Столь характерные для российской истории придумывание исторических фактов обращение мифов в истины не обошло и предсказания, касающиеся великокняжеского акушерства. Например, считается, что известное откровение Симеона Полоцкого о времени зачатия и рождения Натальей Кирилловной Петра I было придума-

но гораздо позже появления на свет первого российского императора. Н. Устрялов в своей знаменитой «Истории царствования Петра Великого» писал: «Если бы даже в бумагах Симеона Полоцкого нашлось приписываемое ему предсказание с несомненными признаками подлинности, и в таком случае историк здравомыслящий взглянул бы на него с улыбкой, как на уловку хитрой лести или как на мечту восторженного поэта: сколько раз мнимые пророки предвещали славу людям, бесславно сходявшим в могилу! Но ни в рукописях, ни в печатных сочинениях Симеона Полоцкого подобного предсказания нет, да и быть не могло: оно так явно извлечено из событий совершившихся, так очевидно составлено уже по кончине Петра, и притом до такой степени смешно и нелепо в подробностях, что нельзя не удивляться непостижимому легкомыслию, с которым поддались обману все почти историки ... Тем изумительнее ссылка на св. Дмитрия Ростовского: они даже не хотели взглянуть в келейные записки его, из которых увидели бы, что сей великий святитель, еще юный инок, находился во время мнимого предсказания не в Москве, а в Киеве» [30].

Некоторые предсказания были весьма пессимистическими, и по своей агрессивности могут быть отнесены к проклятиям. Иерусалимский патриарх Марк и монах московского Симонова монастыря Вассиан предупреждали Василия III о том, что от его брака с Еленой Глинской «родится злое чадо, которое наполнит царство ужасом и печалью, прольет реки крови, опустошит грады» [31]. Когда в мае 1553 г. счастливый отец Иоанн IV с женой и с новорожденным царевичем Дмитрием, по обету, данному в связи с выздоровлением самого царя от тяжелой болезни, а также «ради чадородия воздающее Богу благодарения», прибыл в Троице-Сергиев монастырь, подвизавшийся там Максим Грек предупреждал: «Пристойно ли тебе скитаться по далеким монастырям с юной царицей и младенцем... Обеты неблагоприятные угодны ль Богу?» В результате этого путешествия царевич Дмитрий трагически погиб [15].

Третьей формой проявления благочестия в царских семьях в связи с деторождением были «обетные» беременности. Рождение «обетных» детей, «чад родительской молитвы» известно с глубокой древности. «Обетными» были святитель Николай архиепископ Мир Ликийских чудотворец, преподобные Александр Свирский, Иосиф Волоцкий и Кирилл Белозерский. По мнению некоторых историков, начиная с конца XVIII века до настоящего времени, почти все вклады цариц в храмы и монастыри, все церковные здания, в которых строились приделы, посвященные патрональным членам царской семьи святым, а в особенности ангелам новорожденных, или, например, Зачатию Иоанна Предтечи, Божией Матери, Рождеству Иоанна, Богородицы, Рождеству Христову, являются «обетных», связанных с «государскими» репродуктивными проблемами. Таким же образом оцениваются и те выполненные самими царицами или изготовленные в их мастерских и подаренные монастырям и храмам произведения орнаментального шитья (пелены, покровы). Например, в 1525 г. великий князь Василий III и его бесплодная супруга Соломония вложили в Троице-Сергиев монастырь драгоценную пелену, объединившую в единую иконографическую схему сюжет «Явление Бо-

гоматери преподобному Сергию Радонежскому» и композиции «Крест на Голгофе» с «Молением о чадородии». Повторение этой схемы на вложенной в 1550 г. в этот же монастырь пелене Анастасии Романовны и на подаренной Троице-Сергиеву монастырю хоругви Алексея Михайловича и Марии Ильиничны стали поводом для того, чтобы назвать два последних вклада «обетными» и связанными именно с репродуктивными проблемами [32]. Известна также гипотеза Рихтера–Павлинова–Горностаева–Кавельмахера, сутью которой служат дебаты по поводу, является ли Предтеченская церковь в подмосковном Дьякове «обетной» или «моленной» для великого князя Василия III [33]. Совершенно справедливым следует признать мнение историка московского зодчества А.Л. Баталова: «...Разумеется, невозможно сказать, какие храмы возводились по обету государя, а какие вне связи с молением о зачатии. Подобное разделение для царского заказа... весьма условно. Было бы абсурдно, не имея дополнительных аргументов, настаивать на связи каждого храма, возведенного в этот период над мощами святого, с молением царской четы о даровании наследника» [34].

Давая обеты, великие князья и их жены преследовали две цели:

А. Преодоление бесплодия своего брачного союза.

Б. Появление на свет наследника престола, т.е. мальчика.

«Обетные» действия, предпринимаемые в связи с репродуктивными проблемами, почти не отличались от совершаемых в благодарность Богу за помощь, оказанную при рождении царских детей. Царь с царицей или царица в одиночестве отправлялись во «внеплановые» паломнические походы, делали драгоценные вклады в храмы и монастыри, строили «обетные» церкви. Иногда в связи с бесплодием великокняжеских семей «обеты» давали их приближенные. После рождения «чада молитвы» Иоанна IV его «мамка» Огрофена Челяднина в 1531 г. по данному ею обету подарила плащаницу в кремлевскую церковь Рождества Иоанна Предтечи [35]. «Обеты» каждой царской семьи имели свои особенности. В то же время последующие великокняжеские семьи учитывали опыт, как увенчавшийся успехом, так и неудачный, своих предшественников, оказавшихся в подобной ситуации.

В Суздальском Спасо-Евфимиевском монастыре на одной из гробниц сохранилась надпись: «В 1526 г. благоверный великий князь Василий Иоаннович супругу свою благоверную княгиню Соломонию Юрьевну, живши с нею в супружестве двадцать лет и два месяца, бесчадства ради и немощи, по совету ея, постриже ю в монашество...» [36]. Через шесть лет после бракосочетания Василий III и Соломония с целью прошения о преодолении у них бесплодия совершили трехмесячный богомольный поход к святыням Переяславля, Юрьева Польского, Суздаля, Владимира и Ростова. В 1525 г. Троице-Сергиеву монастырю ими же была подарена уже упомянутая пелена «С молением о чадородии». Специфика этого вклада была запечатлена как во вкладной надписи: «...подай же им, Господи, плод чрева», так и в его сюжетах: «Благовещение», «Рождество Христово», «Зачатие и Рождество Божией Матери», «Зачатие и Рождество Иоанна Предтечи». В древней рукописи «репродуктивное» благочестие

Василия Ивановича было описано следующим образом: «...творит милостыню велию и воздвигает обители мнози, и устрояет церкви Святых, и поновляет ветхие, и утврждает градостение велие плитное, не токмо бо творит милостыни по своей державе царства своего, но и во окрестные места посылает, к четырем стихиям, зовемо быше к четырем Патриархам, ко Антиохийскому, и к Иерусалимскому, и к Александрийскому, и к Нового Рима Византийскому, рекше Царьградскому. Достизает же от теплоты сердца своего от правых веры, от деснаго его рама, милостыня и Святые Горы Лавры, и Синопетра, и Дохеридоноацкого, и Григориакского, и Ватопеда, и Костомоника, и скитов, и киновия, и достизает Синайския горы, и Молдавские малые державы обители, и Мунтянския, и Влоские земли. И тамо нахождение его Государево во обители Святых мест, идеже прославляют Святую Троицу, Отца, и Сына, и Святаго Духа, и молят Пречистую Владычицу и всех Святых и Веру держат несумненну ... Понеже вся тако быша, скорби убо быше таковому Великому Государю скорбну, и паки реку печальну о чадородии, понеже Великой Княгине его Соломонии, заматеревши многими леты, бесчадна бы быви...» [37]. Несмотря на все эти многочисленные благочестивые действия, Соломония Юрьевна так и не подарила московскому престолу наследника. В то же время было известно, что для «лечения» своего бесплодия великая княгиня не только молилась, но и обращалась к колдунам, которыми были иногда «чернецы» и «черницы». В московском архиве министерства иностранных дел хранилось «следственное дело о неплодии великой княгини Соломонии Юрьевны» 1525 г., в котором содержался протокол допроса ее брата Ивана Сабурова: «...Иван же сказывал, говорила мне великая княгиня: есть дей жонка Стефанидою зовут Рязанка, а ныне на Москве, и ты ее добуди, да ко мне пришли. И аз Стефаниды допытался, да и к себе есми ее во двор послал, да послал есми ее на двор к великой княгине с своей жонкою с Настею; и та Стефанида и была у великие княгини и сказывала мне Настя, что Стефанида воду ей наговаривала и смачивала великую княгиню, да и смотрела ее на брюхе и сказывала, что у великие княгини детем не быти. А после того пришел аз к великой княгине, и она мне сказывала: «Прислал ты ко мне Стефаниду, и она у меня смотрела, а сказала, что у меня детем не быти, а наговорила мне воду Стефанида и смачиваться велела оттого, чтоб князь великий меня любил. А наговаривала мне Стефанида воду в рукомойнике, а велела мне тою водою смачиваться; а коли понесут к великому князю сорочицу, и порты, и чехол, и она мне велела из рукомойника тою водою смочив руку, да охватываши сорочку, и порты, и чехол, и иное которое платье белое». И мы хаживали к великой княгине о сорочку и по чехол и по иное по что по платью, и великая княгиня, развернув сорочку или чехол или иное что платье великого князя, да из того рукомойника и смачивала то платье. Да Иван же сказывал, говорила, господине мне великая княгиня: «Сказали ми черницу, что она знает, а сама без носа, и ты ту черницу добуди». И аз тое черницы посылал добывать Горяинком звали детина, а ныне от меня побежал; а он ту черницу привел ко мне на подворье, и та черница наговаривала не помню масло, не помню мед пресной, да посылала к великой княгине

с Настею, а велела ей тем тертиса от того ж, чтобы ее князь великий любил, да и детей деля. А после того и сам аз к великой княгине пришел, и великая княгиня мне сказывала: «Приносила ко мне от черницы Настя и аз тем терлася» ... Да Иван жо говорил, а что ми, господине, говорити, того мне неиспаямтовати, сколько ко мне о тех делех женок и мужиков хаживало» [38].

Начиная со времени развода Василия III с Соломонией, в русском великокняжеском доме «репродуктивные обеты» и связанные с ними мероприятия стали приобретать «профилактический» характер. Вполне возможно, что страх перед бесплодием во втором браке у Василия Ивановича были связаны со страшными пророчествами Иерусалимского патриарха Марка и русского монаха Кассиана, у которых Василий III просил благословения на второй брак: «...един из четырех великих Патриархов восписал свирепством, Марко Иерусалимский. И аще тако сотворишь, первую от себя жену отвержеши, и второй совокупишися, заради того, чтоб тебе было чадородие, блюдися, блюдися, и паки реку блюдися, аще ти и воздаст человеколюбец Бог чадорождение, да речеши себе: Сей ми наследник державы царства нашего, Государь; но не тако за прелюбодеяние бо воздастся Царем, чада порушение царствию их, а тебе мнится, но все попрает, и роды Сарападосийстии, рекше Болярстии, и стратигове, и племенника Лаковрича, и вси Урдюкеле, рекше Христиане, во страхе и утешняемы будут; но реку, презрит вся Вселенский Собор, и воспримет под свою руку Келевдерии и будет грабитель чужого имения, моль же поядет ризы, а чужого имения граблением и свое все истребит, и наполнится твое царство страсти и печали, и будут в та лета убивания много и муки величество Сарападасийских родов, и юнош нещадение, и ово на кола, а иным усечение главы, и затоцы без милости, и мнози грады огнем поспрании будут». Известно, что эту «епистолию» из Иерусалима Василий показал московскому митрополиту Макарию, который успокоил князя: «...своей страны нечестива имеет Царя, и да блажит его, сего же нашего Государя Православнаго укоряет; но, сыну Василей, тебе глаголю: Великому Государю учини благословение, и возмем на ся, и всем Вселенским Собором благословим творити ему ... во уме моем тебе хошу изъяснити по его, Великаго Государя, понеже, Господине, грех ради наших, нечестивым племени плодови, а у нашего Государя, Великаго Князя Василия Ивановича всея Руси, наследника несть, да заматеревши супружници его, неплодна бо баше, и о сем, Господине, Великому Государю скорбь, а жалеет прошением у создателя чадорождения, да иссохшая смоковница, понеже плод заматерев, и слышахом про него, разлучитися хошет перваго брака, а второму присовокупитися для ради чадородия, и большая хоругви Царския держателя, повелевает ли тако ему сотворити или ни, и есть ли браку второму браку сочтание?» [37].

Взяв в 1526 г. в жены Елену Васильевну Глинскую, Василий III практически сразу же с ней в сопровождении московского митрополита Макария отправился в богомольный поход «на Тифину помолитися о здравии и о спасении, и чтобы ему Господь Бог даровал плод чрева». Это паломничество специально было приурочено к празднику Рождества Господня. В Тихвине «во славу Рождества Христова Государь творит многие ми-

лостыни ... великую веру и умильное моление показа ко Всемиловитому Спасу и Пречистой Богородице и ко их угодником и многу милость к печальным людям показа, иже в его государевой опале, и много монастыри милостынями удоволив». Это царское паломничество даже было запечатлено в клеймах на некоторых списках с Тихвинской иконы Божией Матери [39]. Во время этого же богомольного похода великокняжеская чета посетила Спасо-Прилуцкий, Кирилло-Белозерский и другие вологодские обители, где великий князь «милостыню давал ... и велел молитися о чадородии». В «Летописце начала царства» имеется указание на то, что Василий III, находясь как в первом, так и во втором своих браках, обращался с молитвами к московским святителям Петру и Алексию, «на помощь призывает их ... о прижитии чад и обеты своя пред ними ... полагает».

Рождение в этой царской семье сына, Иоанна IV Васильевича, современниками было воспринято исключительно как чудесное явление, как итог паломнического рвения великого князя, данных им обетов и его «молитвенной доброты». Летописец сообщал по этому поводу: «Сие и zde молитвенная доброта разверзе царское неплодие самодержца Василия Ивановича, и родися ему сын и наследник царствию сий святопомазанный царь и великий князь, сладчайшее имя Иван...». Летописные описания течения этих беременностей и родов у Елены Глинской сравнимы с текстом акафистов: «...дарова Бог государю ... царству его наследника; уже отдохнухом от предлежащих нам печалей; уже да не вскочит чужой посетитель на стадо Христово; уже к тому да не сядет от иного племени на престол Российского царствия и да не преложит пределов... Еще бо отроча во чреве матерни растяше, а печаль прежде всех от сердца человеком отступаше. Еще бо отроча во чреве матерни двизашеся, варваром же иноплемеником и супостатом ратником стремления на царство их низлагашеся... Сладкое бо имя, иже под небесем, Иван, матери ложесна в рожении отверзе, его же бо не токмо едино видение, но и слышание вечелит сердца. О нем же от всех везде слышимо баше велие благодарение и молитвы к Богу воспускаемы...» [40].

По случаю рождения Иоанна IV было даже составлено особое молитвословие под названием «Благодарение и похвала о благорадостном рождении по неплодстве сына», в котором воздавалась хвала Создателю за чудо рождения царевича и вспоминаются бездетные супружеские пары, с которыми подобное чудо уже случалось: Авраама и Сарры, родивших Исаака, Елканы и Анны, родивших Самуила, Маноя с «супружницей его», родивших Самсона, Захарию и Елисавету, Иоакима и Анну. А через год после рождения Иоанна Василий III своими руками заложил храм во имя Усекновения главы Иоанна Предтечи на Старом Ваганькове в Москве. Он же повелел, во исполнение данного им обета, для мощей святителя Петра раку «злату вычеканити», а для мощей святителя Алексия московского – «сребряну всю». Известно, что Иоанн Грозный проявлял благосклонность к Тихвинскому монастырю как к земному источнику Божией благодати, обусловившей его рождение [41]. Длительное бесплодие в семьях Василия Ивановича породило весьма характерную для российских высших кругов всех вре-

мен эпидемии ядовитых слухов, до настоящего времени поддерживаемых некоторыми историками. Долгое время обсуждался вопрос о том, что первая супруга Василия Ивановича Соломония, будучи монахиней, все же родила сына, умершего в семилетнем возрасте, а также о том, что Иоанн Грозный – плод любви Елены Глинской и «тайного пособника брачному делу» князя И.Ф. Оболенского-Телепнева-Овчины. Начиная с 1990-х гг., Василия III, а также его сына и других русских царей, стали подозревать в нетрадиционной сексуальной ориентации, и именно этим обосновывали репродуктивные проблемы в их семьях.

«Профилактическим» обетом можно назвать обещание Иоанна Грозного сразу же по вступлении его в первый брак с Анастасией Романовной построить в Новодевичьем монастыре церковь в честь ангела своего первого ребенка. После появления на свет 10 августа 1547 г. царевны Анны ее царственный отец своими руками заложил обещанную церковь, посвятив ее Богоотцам Иоакиму и Анне [42].

Бесплодным браком оказались «прославлены» сын Иоанна Грозного Феодор и его супруга Ирина Феодоровна Годунова, которая проявляла значительно больше «обетного» рвения, нежели ее державный муж. Английский путешественник Джаймс Флетчер писал об Ирине: «Нынешняя царица, не имея детей от царя, своего супруга, давала много обетов святому Сергию, чтобы он благословил ее чадородием. Каждый год ходит она туда пешком на богомолье... 80 английских миль, в сопровождении пяти или шести тысяч женщин, одетых в синие платья, и четырех тысяч солдат». Преподобный Сергей Радонежский был основным святым, к помощи которого обратились Феодор Иоаннович и его супруга. В летописи сказано: «...отходит государь в своя палаты и прииде к супружнице своей... и таковая к ней глаголет: «аз жжено, надеясь на вседержителя, хошу иди в Лавру, и тебе, жжено повелеваю с собою же иди и моли великого Сергия, аще угодно ему будет чудотворивыя его мощи, преложити в новую раку. Припадем ко всеильному Богу и по Бозе прибегнем к великому Сергию. Милосердый Бог разверзет союз чадородия нашего и дает нам от плода чрева нашего посадити на престоле своем в наследие роду нашему самодержца великому Российскому царствию». Первым вкладом Феодора в связи с его молением о чадородии стала рака для мощей преподобного, а в 1591 г. по приказу царя и царицы в Троице – Сергиевом монастыре на доске от гроба святого была написана икона преподобного с его житием и с «молением о их царском многолетнем здравии и о их благородном чадородии» [43]. С надеждой на «благородное чадородие» Феодором Иоанновичем в 1584 г. в московском Зачатьевском монастыре были построены «обетные» храмы Зачатия Божией Матери с приделами великомученика Феодора Стратилата и мученицы Ирины и Рождества Пресвятой Богородицы с приделом святителя Алексия митрополита Московского [44]. «Обетное» рвение Феодора и его супруги было вознаграждено рождением у них в 1591 г. дочери Феодосии.

Некоторые историки связывали рождение Иоанна Грозного, а также «обеты» его сына Феодора с Калужским Пафнутиево-Боровским монастырем. Это предположение основывается на тексте челобитной 1584–1585 гг., посланной Феодору Иоанновичу рязанским епископом Леонидом. В ней было сказано: «Преподобного Пафнутия чудотворца, по прошению его и по молению, дал Бог

деду твоему наследника царствию нашему, отца твоего, нашего государя». Считалось также, что подтверждением взаимосвязи Пафнутиево-Боровской обители с царским деторождением служит постройка в ней в период правления Феодора Иоанновича храмовых приделов в честь тезоименитых царской чете святых – великомученика Феодора Стратилата и мученицы Ирины [34].

Другой «велией» скорбью великих княгинь было затруднение в рождении мальчиков. Еще супруга Дмитрия Донского великая княгиня Евдокия молилась в монастыре преподобного Сергия, «дабы даровал он ей прижити младенца мужеского полу». Широко известно описание чудесного зачатия женой Ивана III Софией Палеолог сына Василия, случившегося после рождения четырех дочерей подряд: «...сего ради некогда сия христолюбивая великая княгиня София от великой веры и от сердечного желания по благому совещанию благочестиваго си супруга ... трудолюбиво потщася пеша шествовати к Троице...». На обратном пути, «иже близ самыя обители, и внезапно зрит очи весть во сретение грядуща священнолеппа инока, его позна по образу бытии преподобнаго Сергия, имущее в руце отроча младо, мужеск пол, его же напрасно верже в недра великой княгине и абие невидим бысть...» [40].

В жизни Иоанна Грозного описан момент, когда после гибели царевича Дмитрия, потрясенные горем и испуганные перспективой бездетности, Иоанн и Анастасия отправились в богомольный поход - сначала в Ростов, где «у честных же раки святого Леонтия прилежно моляхуся с усердием, просящее у Бога чадородия в наследие царствию своему. И ту не како ослабу от печали яко ощутиша». После этой неудачной части паломничества царь со своей женой направился в Переславль-Залесский, где в Никитском монастыре у гроба преподобного Никиты Столпника и у «честных вериг его знаменашася и несумненною верою о чадородии молиша Бога со слезами в сокрушении сердца...». Здесь Господь «отъял скорбь от сердец их и благодаростны учини их и яко некое благонадежно извещение приятии дарова им». В ту же ночь, на «государевом дворе» в Переславле, через 3–4 недели после гибели своего первого сына, Анастасия забеременела царевичем Иоанном. В благодарность за это чудо Иоанн IV перестроил Никитский монастырь, а в своем дворце в Кремле повелел устроить особую «детскую» церковь Сретения с приделом Никиты Переславского чудотворца [45]. В связи с этой беременностью Анастасии Романовны интересна одна деталь. Как правило, «обеты» о «чадах государевой молитвы», и не только «государевой», было принято выполнять по достижении ребенком годовалого возраста. Так получилось, что к положенному сроку Иоанн Васильевич никаких «благоукрашений» в Никитском монастыре не произвел. Перестройка монастыря, т. е. выполнение царского обета, началась тогда, когда через год в хорах царицы Анастасии, в присутствии царевича и «царевичевой приставницы» Фотинии «внезапу закипела вода», взятая из святого источника в Никитском монастыре.

В литературе нет никаких указаний на то, что у первого русского царя из династии Романовых Михаила Федоровича и у его супруги Евдокии Лукьяновны, почти ежегодно рожавшей царевичей и царевен, возникала необходимость в обетах по поводу деторождения. Однако «Дворцовые разряды» повествуют о том, что в

1629 г., через три месяца после появления на свет царевича Алексея Михайловича его родители, по обещанию, ходили пешком в Троице-Сергиев монастырь. Остается предполагать, что такое путешествие царя и его жены с трехмесячным младенцем на руках стало следствием царского обета о рождении наследника престола [46].

Принятая в 2000 г. на Архиерейском Соборе Русской Православной Церкви ее «Социальная концепция» не рекомендует бесплодным парам прибегать к современным методам лечения бесплодия, в том числе, связанным с вспомогательными репродуктивными технологиями. В этом документе указывается на то, что «расширяющееся технологическое вмешательство в процесс зарождения человеческой жизни представляет угрозу для духовной целостности и физического здоровья личности... Если муж или жена неспособны к зачатию ребенка, а терапевтические и хирургические методы лечения бесплодия не помогают супругам, им следует принять свое бесчадие как особое жизненное призвание...» [47]. Единственным эффективным «православным» способ лечения бесплодия считается прием в семью чужого ребенка, т. е. усыновление [48]. В последние годы в популярной православной литературе ставится вопрос о целесообразности и эффективности в случаях бесплодного брака церковных обетов. Указываются те сакральные объекты, к которым следует обращаться в подобных ситуациях: Феодоровская, Владимирская, Албазинская, Зимненская, Моденская иконы Божией Матери, Ея же иконы, называемые «В родах помощница», «Слово плоть бысть», «Млекопитательница»; Святитель Николай чудотворец, преподобные Александр Свирский, Иосиф Волоцкий, Кирилл Белозерский, Давид Гареджийский, некоторые святые, почивающие в Киево-Печерской Лавре. Такую же помощь можно получить, по данным СМИ, от пояса Богородицы. Эти рекомендации основаны, как правило, на житиях святых и на описаниях тех случаев, в которых подобная помощь была отмечена ранее.

В описаниях чудес, произошедших в тех монастырях, куда совершались богомольные походы русских царей, и от тех святынь, возле которых они просили о «чадах молитвы», имеется множество случаев исцеления от «черной немощи» (т. е. от эпилепсии), от параличей, слепоты, депрессии, заболеваний кожи, от детских инфекций, от одержимости нечистым духом. Случаи молитвенного обращения по поводу бесплодия и исцеления от этого страдания в этих описаниях практически отсутствуют. Представленное исследование позволяет предположить, что в Царских Семьях, отягощенных репродуктивными проблемами, обращение с молитвой к тому или иному святому или совершение паломнического похода в те или иные монастыри, преследуя специфическую цель, не имели «профильного» адреса. Царями посещались те монастыри, которые считались «царскими богомольями» и куда было принято совершать как «плановые» походы (например, Троицкие, Угрешские, Саввинские), так и связанные с самыми различными государственными и семейными радостями и неприятностями. Те святые угодники, к которым обращались цари и их жены, не имели «акушерского» опыта, но были ранее прославлены чудесной помощью. Например, обращение Иоанна IV и его супруги Анастасии Романовны к преподобному Никите Переславскому с просьбой о рождении ребенка в царской семье вполне

могло быть связано с известным царской чете преданием о том, как в XIV веке преподобный чудесным образом исцелил великого князя Михаила Черниговского, «Божиим попусцием тяжким недугом одержиму бытии, яко и вся составы его расслабиша» [29]. А поводом к обращению той же царственной четы, например, к святителю Леонтию Ростовскому стало, очевидно, то, что этого святого считали покровителем великокняжеских семей отец Иоанна Грозного Василий III и его первая жена Соломония Юрьевна [49]. «По наследству» передавались и некоторые материальные составляющие царских обетов. Пожертвованная в 1499 г. Софией Палеолог в Троице-Сергиев монастырь пелена по композиционному решению была почти полностью повторена в 1525 г. Соломонией Сабуровой и в 1556 г. Анастасией Романовной [50]. В 1614 г. жена Михаила Федоровича Романова Евдокия Лукьяновна устроила в Кремле придельный храм в честь преподобного Никиты Переяславского чудотворца, «...помня, что молитвой преподобного Никиты Переяславского чудотворца был рожден у царя Ивана Васильевича сын Иван и святыней его чудотворной воды сохранен в младенческом здравии, как чадолюбивая мать, во время нередких болезней своих детей, часто ходила в этот придел на службу и приобщала здесь детей» [51].

В заключение следует отметить то, что большинство детей, рожденных в царских семьях по обетам их родителей, скончалось в раннем возрасте: первая дочь Иоанна IV и Анастасии Романовны – в возрасте трех лет, их сын Дмитрий, прожив чуть более года; дочь Феодора Иоанновича и Ирины Феодоровны Феодосия – в возрасте двух лет. Недолговечность «чад царской молитвы» можно объяснить, ссылаясь на слова ветхозаветного пророка Иова Многострадального: «Если мы смогли принять от Бога благое, почему же не примем и злое?» (Иов. 1:22).

«Обетные» беременности в царских семьях являлись проявлением общей религиозной культуры русского общества в XVI–XVII веках. Характер этих обетов и их последствия определялись религиозностью того или иного великого князя. Выполнение подобных обетов вполне возможно обуславливало чудесное наступление беременностей, рождение ребенка желаемого (в большинстве случаев, мужского пола), но не определяло дальнейшей судьбы таких детей, в том числе продолжительности их жизни и значения в государственном строительстве.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Плосс Г. Женщина в естествоведении и народоведении. Антропологическое исследование. Т. II. Половина первая. – СПб.: Изд. Ф.В. Щепанского, 1899.
2. Танаков А.И. Как рожали русские царицы. – СПб.: Азбука-Аттикус; Добро-Глагол, 2011.
3. Религиозный быт русских по сведениям иностранных писателей XVI и XVII веков. Соч. Л. П. Руцинского. – М.: В Университетской Тип. (Катков и Ко), 1871.
4. Долгов В.В. «Волшебные мечи» в системе религиозного мировоззрения населения Древней Руси. // Вестник Санкт-Петербургского Университета. Сер. 2. – 2007. – Вып. 3. – С. 49–54.
5. Как жили в старину русские цари-государи И.Е. Забелина. – СПб.: Тип. И.В. Леонтьева, 1910.
6. Дворцовые разряды. Том I. 1612–1628 г. – СПб.: В Тип. II Отд. Собственной Его Императорского Величества Канцелярии, 1850.

7. Описание семи старинных свадеб: великого князя Василия Иоанновича Храброго (а), и великих государей, царей и великих князей: Иоанна Васильевича Грозного (б), Василия Иоанновича Шуйского (в), Михаила Федоровича Романова (г). – М.: В Университетской Тип. у Ридигера и Клаудия, 1798.
8. *Василевский И.М.* (Не-Буква). Романовы. Портреты и характеристики. – Пг., М.: Изд-во «Петроград», 1923.
9. О русском народном акушерстве. Речь проф. Г.Е. Рейна, произнесенная в торжественном заседании III съезда врачей 6-го января 1889 г. – СПб.: Тип. М.М. Стасюлевича, 1889.
10. *Листова Т.А.* Русские обряды, обычаи и поверья, связанные с повивальной бабкой (вторая половина XIX – 20-е годы XX в.) // Русские: семейный и общественный быт. – М.: Наука, 1989. – С. 142–171.
11. *Постникова-Лосева М.М.* Золотые и серебряные изделия мастеров Оружейной палаты XVI-XVII веков. // Гос. Оружейная Палата Московского Кремля. Сб. науч. тр. – М.: Гос. изд-во «Искусство», 1954. – С. 137–216.
12. Посещение Саввина Сторожевского монастыря Антиохийским патриархом Макарием в 1656 году. – М.: Университетская тип., 1898.
13. *Климов О.Е.* Опыт воссоздания паперти собора Рождества Богородицы в Можайской Лужецком монастыре // Макарьевские чтения. Вып. VI. – М.: «Можайск-Терра», 1999. – С. 475–482.
14. Русская историческая библиотека. Т. 25. Акты Холмогорской и Устюжской епархий. Книга III. – СПб.: Тип. М.А. Александрова, 1908.
15. *Житнев С.Ю.* История русского православного паломничества в X–XVII веках. – М.: «Индрик», 2007.
16. *Кашинов С.М.* О взаимоотношениях Киево-Печерского монастыря с правительством царя Федора Ивановича в 1585 г. // Истор. Архив. – 2005. – № 1. – С. 175–197.
17. Критико-литературное обозрение путешественников по России до 1700 года и их сочинений, Фридриха Аделунга. Ч. I. – М.: В Университетской Тип., 1864.
18. Собрание писем царя Алексея Михайловича... – М.: В Тип. В. Готье, 1856.
19. Акты Иверского Святоозерного монастыря (1582–1706), собранные о. архимандритом Леонидом. – СПб.: Тип. А. Траншеля, 1878.
20. Акты Сийского монастыря. Вып. I. – Архангельск: Губернская Тип., 1913.
21. *Салимов А.М.* Тверской Спасо-Рождественский собор. – Тверь: «РИФ ЛТД», «РИО ТК АНТЭК», 1994.
22. *Свирелин А.* Переславский Горицкий, ныне упраздненный монастырь. – Владимир: Типо-Литография Губернского Правления, 1902.
23. Описание Кашинского Сретенского женского второклассного монастыря и его пустынно-кладбищенской церкви Тверской епархии. Сост. А.Лебедевым. – Ярославль: В Тип. Г. Фальк, 1866.
24. *Бунин А.* Древний запрестольный крест в гор. Переславле-Залесском. – Владимир: Б.и., 1900.
25. Преображенское и окружающие его места, их прошлое и настоящее. Сост. П.В. Синицын. – М.: Типо-литография Т-ва И.Н. Кушнерев и Ко, 1895.
26. Знаменский монастырь и палата бояр Романовых. Издание, составленное А. Мартыновым. Текст соч. М. Снегирева. – М.: В Тип. В. Готье, 1858.
27. Монастыри Русской православной церкви. Справочник-путеводитель. Вып. второй. – М.: О-во сохранения лит. наследия, 2011.
28. Историческое описание ставропигиального первоклассного Соловецкого монастыря. Составлено тщанием настоятеля Соловецкого монастыря архимандрита Мелетия. – М.: Тип. М.Н. Лаврова и Ко, 1881.
29. Полное собрание русских летописей. Т. 21. Первая половина. Книга степенная царского родословия. Ч. I. – СПб.: Тип. М.А. Александрова, 1908.
30. *Устрялова Н.* История царствования Петра Великого. Том первый. Господство царевны Софии. – СПб.: В Тип. II-го Отделения Собств. Его Имп. Вел. Канцелярии, 1858.
31. Историческое и археологическое описание Московского ставропигиального первоклассного Симонова монастыря / Под редакцией И.Ф. Токмакова. Вып. I. – М.: Тип. Общества распространения полезных книг, 1892.
32. *Манушина Т.Н.* Пелена 1550 г. царицы Анастасии Романовны // Памятники Культуры. Новые открытия. Письменность Искусство Археология. Ежегодник 1980. – Л.: Наука, 1981. – С. 435–442.
33. *Кавельмахер В.В.* Памятники архитектуры древней Александровской Слободы. – Владимир: Золотые Ворота, 1995.
34. *Баталов А.Л.* Московское каменное зодчество конца XVI века: проблемы художественного мышления эпохи. – М.: НИИ Российской Академии художеств, 1996.
35. *Маясова Н.А.* Два произведения лицевого шитья боярских мастерских XVI в. // Памятники культуры. Новые открытия. Письменность Искусство Археология. Ежегодник 1981. – Л.: Наука, 1983. – С. 353–361.
36. Русский паломник. Святые места, чтимые православным русским народом. Сост. Е. Тихомиров. – М.: Изд. С.И. Леушина, 1886.
37. Выпись из грамоты к великому князю Василию Ивановичу о сочетании второго брака и о разлучении первого. Творение Паисеино, старца Ферапонтова монастыря. – М.: б.и., 1847.
38. Отрывок следственного дела о неплотии великой княгини Соломонии Юрьевны. 1525 // Сборник кн. Оболенского. – М.: В Тип. Лазаревых Института Восточных Языков, 1838. – (№ 4). – 13 с.
39. Макарий, архимандрит. Митрополит Макарий и московские государи (история взаимоотношений) // Макарьевские чтения. Вып. VIII. – М.: «Можайск-Терра», 2001. – С. 25–90.
40. Полное собрание русских летописей. Т. 21. Вторая половина. Книга степенная царского родословия. Ч. II. – СПб.: Тип. М.А. Александрова, 1913.
41. *Гордиенко Э.А.* Царская тема в Новгородском изобразительном искусстве XVI века // Макарьевские чтения. Выпуск VIII. – М.: Можайск-Терра, 2001. – С. 342–363.
42. Историческое описание московского Новодевичьего монастыря. – М.: Тип. Л.Ф. Снегирева, 1885.
43. Преподобный Сергей Радонежский – великий подвижник земли русской. – М.: Гос. военно-истор. и природн. музей-заповедник «Куликово поле»; Сергиево-Посадский гос. историко-худож. музей-заповедник, 2004.
44. Историческое описание московского Зачатьевского девичьего монастыря. Сост. Л. Смирнов. – М.: Тип. И.Г. Чуксина, 1884.
45. Описание Федоровского женского монастыря в г. Переславле-Залесском. Протоерея А. Свирелина. – Переславль: Типо-Литография А.М. Шаланина, 1886.
46. Дворцовые разряды. Том II. (С 1628 по 1645 г.) – СПб.: В Тип. II Отд. Собственной Его Императорского Величества Канцелярии, 1851.
47. Основы социальной концепции Русской православной церкви; Деяние юбилейного освященного архиерейского Собора Русской православной церкви о Соборном прославлении новомучеников и исповедников российских XX века. – М.: Святотор, 2000.
48. *Иванов К.А., Танаков А.И., Боярский К.Ю.* Как стать мамой. На приеме в женской консультации. – М.: Ковчег, 2010.
49. *Клевцова Р.И.* Традиция почитания Ростовских святых при московском великокняжеском и царском дворах в XIV–XVII вв. // Макарьевские чтения. Вып. VIII. – М.: Можайск-Терра, 2001. – С. 157–164.
50. *Александрова-Дольник Т.Н.* Шитье // Троице-Сергиева лавра. – М.: Индик, 2007. – С. 87–94.
51. Московская церковная старина. Т. II. – М.: Печатня А.И. Снегиревой, 1906.

ПРАВИЛА ПОДАЧИ РУКОПИСЕЙ

(составлены с учетом «Единых требований к рукописям, предоставляемым в биомедицинские журналы», разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов)

«Бюллетень Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» представляет на своих страницах оригинальные статьи, обзоры литературы, клинические лекции и наблюдения, учебно-методические публикации. Значительное место будет отведено отечественным и зарубежным публикациям, представляющим новые технологии оказания высоко-технологичной медицинской помощи.

В приложениях к журналу, в соответствии с двусторонними соглашениями между Центром и зарубежными профессиональными медицинскими обществами и ассоциациями, предполагается издавать в русском переводе международные рекомендации по лечению и диагностике в области кардиологии, сердечно-сосудистой хирургии, эндокринологии, гематологии и трансфузиологии.

Издание рассчитано на широкий круг читателей — врачей-специалистов, терапевтов, врачей общей практики, семейных врачей, студентов медицинских ВУЗов, научных работников и преподавателей — и отражает современные взгляды на необходимость развития междисциплинарного подхода к решению проблемы снижения смертности и увеличения продолжительности жизни в РФ.

В журнале имеются следующие разделы: 1) передовые и редакционные статьи; 2) оригинальные статьи; 3) обзоры и лекции; 4) рекомендации для практического врача; 5) дискуссии; 6) краткие сообщения; 7) исторические очерки; 8) информация о планах проведения конференций, симпозиумов, съездов; 9) реклама.

Общими критериями для публикации статей в журнале «Артериальная гипертензия», являются актуальность, новизна материала и его ценность в теоретическом и/или прикладном аспектах. Редакция обеспечивает экспертную оценку (рецензирование) рукописей. На основании двух письменных рецензий и заключения редколлегии рукопись принимается к печати, отклоняется или возвращается автору (авторам) на доработку.

Редакция оставляет за собой право публиковать принятые к печати статьи в том виде и последовательности, которые представляются оптимальным для журнала.

Оформление рукописи. Статьи представляются в редакцию в двух экземплярах, напечатанных на одной стороне белой непрозрачной бумаги формата А4 (210 × 297 мм). Текст должен быть напечатан через 2 интервала, черно-белым шрифтом «Times New Roman» (шрифт 14), с полями: сверху — 20 мм, слева — 30 мм, справа — 10 мм, снизу — 25 мм; а также на электронных носителях или по электронному адресу: bulletin@almazovcentre.ru.

Все страницы должны быть последовательно пронумерованы. Рукопись оригинальных статей (и кратких сообщений) должна включать в себя следующие разделы: 1) титульный лист; 2) резюме; 3) ключевые слова; 4) введение; 5) материалы и методы; 6) результаты; 7) обсуждение; 8) список литературы; 9) иллюстрации; 10) подписи к рисункам; 11) таблицы.

Титульный лист печатается на отдельной странице и включает: ФИО, должность и ученую степень автора (всех соавторов), место (места) выполнения работы и подписи всех авторов (заверяющие согласие на научное и литературное редактирование статьи и передачу редакции журнала прав на статью в отредактированном виде). В нижней части этого листа следует указать ФИО, полный почтовый адрес, телефон, факс и e-mail автора, с которым редакция будет поддерживать контакт. Статья должна сопровождаться официальным

направлением от учреждения, в котором выполнена работа, иметь визу научного руководителя. В направлении можно указать, является ли статья диссертационной.

Резюме (Abstract) на русском и английском языках объемом не более 200 слов, включающее ФИО авторов и место выполнения работы, ключевые слова (не более 5). Резюме оригинальной статьи должно включать разделы: актуальность (необязательно) (Background), цель исследования (Objective), материалы и методы (Design and methods), результаты (Results), выводы (Conclusion).

Список литературы составляется в соответствии с ГОСТ РФ 7.0.5-2008 «Библиографическая ссылка» в порядке цитирования, на отдельной странице. Фамилии иностранных авторов в тексте даются в оригинальной транскрипции (в случае, когда число авторов превышает 3, используются формулировки «et al.» и «и соавт.»). Ссылки на литературу, цитируемую в тексте статьи, даются нумерацией арабскими цифрами в квадратных скобках (например, [1]).

Таблицы. Каждая таблица должна быть напечатана на отдельной странице, иметь номер (арабскими цифрами) и название (без сокращений). Таблицы должны располагаться в порядке упоминания в статье (в тексте дается указание, например, табл. 1). Все графы в таблице должны иметь заголовок; все сокращения — расшифрованы в конце таблицы.

Рисунки должны быть выполнены в двух экземплярах на одной стороне отдельных листов плотной белой гладкой бумаги, а также в электронном виде в форматах *.tif, *.psx, *.bmp (Excel, PowerPoint, Word для графиков и диаграмм). Размер фотографий 9 × 12 см. На обратной стороне каждого рисунка или фото указываются ФИО первого автора, название статьи, номер рисунка и отмечается верх и низ. На рисунке должно быть минимальное количество обозначений, все пояснения выносятся в подпись под рисунком. Для всех иллюстративных материалов в тексте указывается место (в тексте дается указание, например, рис. 1).

Для оригинальной статьи суммарный объем (все разделы) не должен превышать 15 страниц (бумага А4), напечатанных через 2 интервала; для краткого сообщения — 4 страниц; число иллюстраций — не более 3, количество цитированных источников — не более 15. Объем и оформление других видов работ (обзор, лекции или иное) согласуется с редакцией заранее. В материалах, направленных в журнал, должна быть использована система СИ, за исключением размерности величин, традиционно измеряемых в других мерах.

Все аббревиатуры, используемые в статье, должны быть расшифрованы, кроме символов химических элементов и сокращенных названий общеизвестных метрических единиц.

Редакция оставляет за собой право сокращать и исправлять принятые работы.

Направление в редакцию работ, уже переданных в другие издания или напечатанных в них, не допускается. Рукописи, не принятые к печати, авторам не возвращаются. Рукописи, оформленные с нарушением правил, редакцией не рассматриваются.

Оформленные в соответствии с настоящими правилами рукописи следует направлять по адресу:

197341 Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2, ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова». Редакция журнала «Бюллетень Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова».

Тел./факс +7 (812) 702-37-16.

Текущую информацию по журналу можно получить на сайте ФГБУ «ФЦСКЭ им. В. А. Алмазова»:

www.almazovcentre.ru