

---

## Клиническая медицина

---

### ПРЕНАТАЛЬНЫЙ СТРЕСС КАК ФАКТОР РИСКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ ШИЗОФРЕНИИ И БИПОЛЯРНОГО АФФЕКТИВНОГО РАССТРОЙСТВА

Брехман Г.И.<sup>1,2</sup>, доктор медицинских наук,

Ягав Р.<sup>2</sup>, Ph. D.

Гонопольский М.Х.<sup>3</sup>, доктор медицинских наук,

Цибулевская М.Ю.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия Росздрава», 153012, Иваново, Ф. Энгельса, 8

<sup>2</sup> Междисциплинарный клинический центр Хайфского университета, 31905, Israel, Haifa, Mount Carmel

<sup>3</sup> Дом ученых, 31950, Israel, Haifa, Beit-Ole, Perez str. 20

**РЕЗЮМЕ** На основании анализа клинических данных, включающих подробный анамнез, собранный у матерей лиц, больных шизофренией и биполярным аффективным расстройством, предлагается рассматривать пренатальный стресс как фактор риска возникновения указанных заболеваний. Особое внимание уделено стрессу, перенесенному неродившимся ребенком вместе с его матерью. Факторами риска возникновения шизофрении и биполярного аффективного расстройства могут быть последовательно: семейная история психотических расстройств (предрасположенность) – пренатальный стресс женщины (эмоциональный и/или инфекционный) с самого начала беременности – генетические мутации – эмоциональный стресс ребенка в пубертатном периоде как разрешающий фактор.

**Ключевые слова:** пренатальный эмоциональный стресс, шизофрения, биполярное аффективное расстройство, факторы риска.

\* Ответственный за переписку (corresponding author): e-mail: grigorib@013.net

Почти 100 лет тому назад шизофрения была описана как расстройство отношения человека к действительности, как полиморфное психическое расстройство или группа психических расстройств, для которых характерны отклонения в восприятии реальности или её отражении. Однако до сего времени остаются загадкой причины заболевания. Многолетние исследования генетиков не дали каких-либо ясных результатов. Активно изучаются нейробиологические механизмы заболевания, однако единая органическая причина пока также не установлена [16].

В последние годы все более возрастает интерес к изучению перинатальных факторов. Высказана

идея о наличии у некоторых людей врождённой предрасположенности к шизофрении, проявляющейся в виде так называемой «модели стресс-диатеза» [26]. В отдельных исследованиях установлена некоторая зависимость риска шизофрении от сезона, в котором родился ребенок, [5] и пренатально перенесенной им инфекции [8]. Психиатрики [16] полагают, что пренатальный стресс может играть патогенную роль в возникновении шизофрении, однако изучение пренатальных аспектов этого заболевания преимущественно основано на анамнезе пациента, а также на том, какое впечатление такой больно́й производит на окружающих. Во внимание принимаются

---

Brekhman G.I., Yagav R., Gonopolsky M.H., Tsibulevskaya M.Yu.

#### PRENATAL STRESS AS A RISK FACTOR FOR DEVELOPMENT OF SCHIZOPHRENIA AND BIPOLAR AFFECTIVE DISORDER

**ABSTRACT** Clinical findings including detailed medical history of mothers whose children suffer from schizophrenia and bipolar affective disorder are analyzed. On the base of this analysis it is suggested to consider prenatal stress as a risk factor for development of the above mentioned diseases. Special attention is paid to the stress which the mother and the unborn child have. In authors' opinion the following consecutive risk factors for development of schizophrenia and bipolar affective disorder are allowed to be: family history of psychotic disorders (predisposition) – prenatal (emotional and/or infectious) stress of women from the very beginning of pregnancy – genetic mutations – emotional stress of children in puberty as the solution factor.

**Key words:** prenatal emotional stress, schizophrenia, bipolar affective disorder, risk factors.

и фантазии пациентов о событиях, произошедших во время рождения [25]. Между тем, более надежными могут оказаться сопоставительные исследования в парах мать – ребенок, поскольку мать может дать важную информацию о значимых социально-психологических факторах, вызывавших у нее состояние психоэмоционального стресса во время беременности. Это и явилось целью данного исследования.

**Наблюдение 1.** Женщина Б.А., 70 лет, вышла замуж по любви. Родила 3 здоровых детей и по обоюдному согласию с мужем начала предохраняться от беременности. Когда младшей дочери исполнилось 4 года, наблюдаемой стало известно, что во время ее посменной работы муж встречается с другой женщиной. Для Б.А. это стало крахом всей жизни, ею овладели чувства потери, обиды и возмущения предательством. Она решила развестись с мужем. Но его извинения, просьбы простить, слова любви вместе с трезвой оценкой своего положения как матери с тремя детьми не позволили ей сделать задуманное. Более того, после продолжительных уговоров мужа, обещаний начать все с начала, предложений открыть новую страницу совместной жизни женщина согласилась на новую беременность, которая, по ее словам, проходила без особенностей. Пациентка разрешилась от бремени с помощью повторного кесарева сечения. Родился здоровый мальчик, который отличался особой красотой и быстрым развитием. Грудное вскармливание длилось до года. До переходного периода не отмечалось никаких особенностей в характере ребенка. В 13 лет он поехал с классом на экскурсию с ночевкой в лагере, на природе. «Я отправила здорового ребенка, а получила психически больного, – констатировала женщина. – Он говорит, что все вокруг грязное и он грязен тоже. По несколько раз в день мылся и мыл все вокруг себя. Характер сына изменился, он стал раздражительным и очень мнительным. Перестал ходить в школу».

Что произошло во время экскурсии, выяснить не удалось. Женщина обращалась ко многим специалистам, однако они затруднялись поставить подростку диагноз и назначить соответствующее лечение. Наконец один из психиатров диагностировал шизофрению. Несколько раз мальчик лечился в психиатрическом отделении с этим диагнозом. Кроме того, мать устроила его на обучение в религиозную школу, но и там он не сумел продолжить учебу.

Сейчас обследуемому 35 лет, он живет с матерью и отцом. Родственники прекратили общение с ним, так как боятся внезапно наступающих у него приступов раздражительности с высокой аг-

рессивностью. Для семьи это трагедия, особенно страдает отец. Отношения между наблюдаемой и ее мужем сейчас хорошие, однако старую обиду женщина до сих пор забыть не может.

**Анализ наблюдения.** Подробно описанная обследуемой жизненная ситуация и ее последняя фраза, сказанная «в сердцах» спустя 35 лет после острой психической травмы, перенесенного шока, позволяют понять, почему обида, гнев, сопровождаемые мыслями агрессивного характера, оставались свежими и яркими во время беременности. Для женщины добропорядочной, высоко ценящей чистоту семейных отношений в сложившейся ситуации вполне логичны чувства брезгливости, мысли о чем-то грязном, требующем мытья, особенно после соприкосновения с мужем.

Если мы сегодня поддерживаем идею восприятия неродившимся ребенком мыслей и чувств матери во время беременности, если учитываем, что поведение ребенка зеркально отражает воспринятые от матери во время беременности мысли и чувства, то не исключено, что поведение мальчика – реакция на эмоции, полученные от матери.

Немецкий психоаналитик L. Janus [16] пишет, что ритуал мытья является попыткой восстановить пренатальную чистоту и полностью изменить опыт, полученный при рождении. Так, например, одна из его пациенток развила сложную систему навязчивых идей, которые были направлены на сохранение фикции, что она никогда не касалась земли и фактически даже не была рождена. Когда у женщины все же случался невольный контакт с землей, он возмещался ритуальным мытьем. Другая пациентка родилась от беременности, во время которой мать отвергала своего неродившегося ребенка. У женщины развилось чувство, что вся она наполнена грязью и развратом.

Швейцарский психиатр и психоаналитик G. Benedetti [7], резюмируя свой лечебный опыт, говорит о шизофрении как о негативном существовании, негативной идентичности, ненависти шизофреника к себе, а также к миру как к взаимному негативизму. Многие шизофреники полагают, что они плохие, голодали, а также подвергались насилию и отравлению в утробе матери. Пациент может также весьма ясно представлять любую символику пренатальных ассоциаций.

Английский психиатр F. Lake [18] рассматривал подобное поведение как защитную реакцию, развившуюся в виде истерического расщепления личности. С позиции перинатальной психологии, эти проявления можно объяснить восстановлением фрагментов дородовой памяти.

Следует указать еще на один аспект этого наблюдения: согласно данным психологов и психотерапевтов, кесарево сечение и наркоз также могут оказать существенное влияние на восприятие родившимся ребенком окружающего мира, могут лежать в основе аутизма и других психологических проблем [11, 21, 27]. При этом, однако, авторы исследований фиксируют свое внимание на методе родоразрешения и не описывают эмоциональное состояние матери до него, что может быть не менее (если не более) важным, поскольку необходимость родоразрешения с помощью кесарева сечения нередко возникает из-за осложнений психосоматического плана со стороны матери и/или плода.

**Наблюдение 2.** Из анамнеза матери, дочь которой с детства страдает шизофренией.

Диана К., ветеринарный врач, происходит из интеллигентной семьи. Замуж вышла в 31 год, муж – офицер, 37 лет. Сразу же после замужества женщина хотела уйти от него, поскольку неожиданно муж оказался неуравновешенным, грубым, обнаружил взрывной характер, начал ее обижать, унижать. После оскорблений, видимо, понимая, несправедливость, начинал называть ее ласковыми словами. По свидетельству его родной сестры, их мать обладала таким же характером, страдала психопатией, а отец успокаивал ее ласковыми словами.

В течение 8 лет брака беременность у наблюдаемой не наступала. В 39 лет она вдруг осознала, что надо успеть родить ребенка. Вскоре наступила беременность, которая завершилась выкидышем в 6 недель. Следующая беременность, наступившая через 6 месяцев, проходила на фоне постоянного стресса, поскольку муж систематически взрывался, обижал, оскорблял жену. Будущая мать несла в себе постоянную обиду и ненависть к отцу ребенка, испытывала чувство одиночества. Периодически, после психических нападений мужа, у нее появлялись мысли убежать, но не хватало силы воли для осуществления задуманного. Роды были трудными, с родостимуляцией. Родилась девочка весом 2800 г, закричала сразу. Но по каким-то причинам для грудного кормления ребенка принесли лишь через 2 дня. В последующем вскармливала девочку грудью в течение 10 месяцев.

В 3 года девочка начала посещать детский сад, однако контакта с детьми не установила: когда она подходила к играющим сверстникам, те почему-то начинали плакать. В школе также были проблемы с общением. Мать стала замечать странности в поведении дочери с 10 лет, а в 13 лет (в 6-м классе) девочка впервые была гос-

питализирована в психиатрическую больницу, где был поставлен диагноз «шизофрения». Пациентка прекратила посещать общеобразовательное учреждение, а поскольку с 3 лет она проявляла интерес к рисованию, то поступила в школу театральных художников. До сего времени периодически пишет цветы, пейзажи акварельными красками, иллюстрирует сказки.

По характеру девочка неразговорчивая, медлительная, склонна к депрессивным реакциям. Такое поведение было у матери во время беременности ею. Девочка никогда не проявляла любви к матери, скорее испытывала ненависть, часто убегала из дома. Отца же откровенно ненавидела. Периодически у нее усиливается агрессивность, по поводу чего проводилась электрошоковая терапия.

**Анализ наблюдения.** Обиженная, униженная, озлобленная женщина, не чувствующая любви к своему партнеру, зачала ребенка, чтобы избежать одиночества в будущем. По И.В. Добрякову [1], этот мотив «деструктивный». Во время беременности испытывала психическое насилие со стороны мужа, возникали те же эмоциональные реакции: чувство одиночества, обиды и ответной защитной агрессии, желание убежать от насильника. Психопатологическая наследственная предрасположенность отца, реализовавшаяся в его поведении, в сочетании с закономерными негативными эмоциональными реакциями беременной матери на его насилие, вероятно, были восприняты неродившимся ребенком, что создало у него предрасположенность к психопатическим реакциям. После рождения девочка получила подтверждение тем чувствам, которые она испытала до рождения: поведение отца не изменилось. Уже в детстве у нее отмечалось психотическое состояние, которое в пубертатном возрасте клинически проявилось в виде шизофрении. Лечение оказалось неэффективным, периодическое усиление агрессивности подавлялось электрошоком. В данном случае поведение дочери зеркально отражает чувства и поведение матери и отца до и после ее рождения.

**Наблюдение 3.** Б.С. после лекции по перинатальной психологии обратилась с просьбой проконсультировать ее сына, поскольку во время беременности им она испытывала выраженное эмоциональное напряжение и теперь хотела бы понять, не связано ли с этим его необычное мышление и поведение, которые побудили врачей поставить диагноз психического расстройства.

А., 31 года, жалуется на периодически возникающее депрессивное состояние, плохой сон, неудовлетворенную сексуальную потребность.

Он родился от доношенной беременности весом 3150 г. После рождения длительно отмечалась повышенная плаксивость ребенка. На грудном вскармливании находился до года. В детстве перенес корь, периодические одышки неясного генеза. В 14 лет пациент вместе с семьей переехал из России в Израиль, поступил в школу, учился слабо: мешал языковой барьер. Через 2 года перешел в военное училище, где учился, живя в интернате, 6 лет. Постоянно испытывал трудности в общении. У юноши появилось раздвоение личности (split personality), и когда он укладывался спать, беседовал с созданным им двойником. Через год после поступления в училище стал умолять родителей забрать его оттуда, поскольку он чувствовал себя некомфортно, подвергался унижению и даже насилию со стороны своих сверстников, испытывал чувство страха. После периодических увольнительных на выходные дни не хотел возвращаться в училище. Стал раздражительным.

В 20 лет познакомился с эзотерическими учениями, увлеченно стал читать книги, посвященные этим вопросам. После окончания училища три года служил в армии. При нем всегда был автомат, и периодически у него появлялось желание застрелиться. Смерти не боялся, но его вторая личность не советовала этого делать.

После демобилизации учился на курсах мастеров по починке бытовой техники. Стал менее опрятным, появились сверхценные идеи связи с Богом, обещал построить Третий Храм. Суицидные мысли сына явились поводом для беспокойства родителей, и они уговорили его обратиться к психиатру. Психиатр поставил диагноз «биполярное аффективное маниакально-депрессивное расстройство» и рекомендовал срочную госпитализацию. В психиатрической больнице на приеме отмечено резкое возбуждение пациента, поэтому он был насильно госпитализирован, принимал медикаментозное лечение. Больной сопротивлялся уколам, так как боялся эффекта, который они производили: он терял ориентацию в пространстве и времени, и это было очень неприятно.

Около года наблюдаемый находился в гражданском браке. Женщина, с которой он жил, была алкоголичкой. Он также начал регулярно употреблять алкоголь, дабы поддержать компанию. На фоне регулярного употребления алкоголя у него произошло ухудшение самочувствия («нервный срыв») с однократной потерей сознания. В связи с этим пациент самостоятельно направился к психиатру и в 2007 году был госпитализирован второй раз. После лечения он расстался с этой женщиной, вино не употребляет, но много курит. Пробовал марихуану. Имел непродолжительную

гомосексуальную связь. Постепенно у пациента стали усиливаться раздражительность и агрессивность, прежде всего по отношению к родителям, которых он обвинял в своей неудавшейся судьбе.

Мать стала отмечать деградацию и нарастающую агрессию сына. В настоящее время он находится под наблюдением психиатра, социальная служба помогла с трудоустройством и жильем. Пациент любит играть в нарды. Если получает деньги, у него появляется потребность их потратить.

Из беседы с матерью. Б.С., 63 лет, с момента появления менструации были обильными (гиперменорея) и очень болезненными до потери сознания (альгоменорея). В 26 лет оперирована по поводу наружного генитального эндометриоза (яичника). Замужем с 30 лет. Беременность наступила сразу, родила здоровую девочку. Через 8 месяцев в связи с отсутствием менструаций обратилась к гинекологу, была диагностирована беременность 16 недель. Эта новость вызвала у Б.С. шокую реакцию, женщина хотела немедленно сделать аборт, но получила отказ из-за большого срока беременности. По этому поводу обращалась неоднократно, но получала отказы. Через 1 год и 3 месяца после первых родов родила мальчика.

Семейная история. Замужество Б.С. родными мужа было встречено резко негативно, первое время жила с ними, испытывая сильное эмоциональное напряжение из-за конфликтов с сестрой мужа. Вскоре после наступления первой беременности вынуждена была переехать с мужем к своим родителям. С наступлением второй беременности отношения с родственниками мужа ухудшились, они устраивали скандалы даже у нее на работе, родители настаивали на разводе. Испытывала обиду, чувство унижения, душевную боль, периодически появлялись гнев и агрессивные мысли по отношению к ним.

**Анализ наблюдения.** А. родился от нежелательной беременности, которую мать упорно хотела прервать. Наличие у нее альгоменореи и эндометриоза — заболеваний, скорее всего, психосоматического генеза [4], с большой долей вероятности указывают на исходный высокий уровень тревожности [3]. Во время беременности уровень тревожности мог даже возрасти из-за социально-психологического стресса, вызываемого обостряющимися конфликтными отношениями с родственниками мужа. На этом фоне у женщины во время беременности периодически появлялись негативные эмоции: унижение, обида, гнев, агрессия. В соответствии с нынешними представлениями перинатальной психологии, неродив-

шийся ребенок вместе с матерью мог подвергаться стрессу и получить тяжелую психологическую травму еще до рождения. Напряжение матери неожиданно резко усилилось при гестационном сроке 16–20 недель, когда эта беременность была диагностирована. После рождения ребенок был принят матерью, и его грудное вскармливание продолжалось до года. С переездом в Израиль у мальчика в пубертатном возрасте возникла длительная стрессовая ситуация, связанная с преодолением языкового барьера и адаптацией к школе, а после поступления в училище продолжалась из-за напряженных отношений со сверстниками (унижение, страх). К сожалению, юноша не нашел понимания и поддержки своих родителей. Испытываемый психологический стресс он пытался ослабить с помощью погружения в необычную философию (эзотерика), алкоголя, наркотиков, курения, сексуальных отношений, попыток суицида. Продолжающийся стресс при безуспешных попытках его компенсировать, вероятно, активировал его память. Его бессознательное хранило негативную информацию, что он был нежеланным ребенком, «не достиг реального существования». А это «является фундаментальным аспектом опыта шизофреника» [16]. Столкновение внутренних и внешних фактов, в конечном итоге, проявилось в клинике заболевания, которая у данного пациента имеет свои индивидуальные особенности, включающие раздвоение личности. Воспоминания матери в данном случае позволяют объяснить многие аспекты, предшествовавшие заболеванию.

**Дискуссия.** Приведенные наблюдения – это случаи биполярного аффективного расстройства (БАР). Современные исследования обнаружили их генетическое сходство [9]. Был выделен человеческий ген G72, весьма активный в мозгу и являющийся активатором оксидазы D-аминокислоты (DAAO), которая в свою очередь принимает участие в регуляции рецептора N-метил-D-аспартата, имеющего отношение к шизофрении [9]. Авторы установили также, что риск возникновения болезни зависит от тысяч малых генетических мутаций – так называемых однонуклеотидных полиморфизмов (SNP<sup>1</sup>). В последующем [13] было обнаружено, что один и тот же набор вариаций SNP связан как с шизофренией, так и с БАР. Роль гена G72 в патогенезе шизофрении и БАР подтвердили исследования, проведенные в США и Китае [10, 14]. Доказано, что ген G72 у тех и других больных модулирует митохондриальные функции и этим повышает восприимчивость к шизофрении и БАР [12]. Такая молекулярно-генетическая связь поз-

воляет предположить патогенетическую близость этих двух форм психических заболеваний.

Но не только ген G72 сам по себе, а местоположение генов G72/G30 в хромосоме 13q22-q34 имеет значение при шизофрении [10]. Некоторые вариации генов, сопутствующие шизофрении, локализованы в части генома, которая контролирует иммунную систему. В связи с этим было высказано предположение, что шизофренией чаще болевают те, чьи матери во время беременности болели гриппом [19]. Серологические исследования инфекционных и иммунных биомаркеров показали, что с шизофренией связаны не только грипп, но и краснуха и токсоплазмоз [5, 8]. При анализе документации почти 10 000 младенцев, рожденных от матерей, обращавшихся по поводу инфекций мочевыводящего тракта во время беременности с 1947 по 1990 гг., обнаружено, что подверженность инфекции в 5 раз увеличивала риск заболеть шизофренией среди детей с семейной историей психотических расстройств [9].

Создается впечатление, что риск заболеть шизофренией имеется у детей, появившихся на свет от родителей с семейной историей психотических расстройств, когда матери во время беременности переболели инфекционным заболеванием. Специфичность инфекционного агента и локализация инфекционного процесса, похоже, не имеют значения, а обязательным условием является вызванная инфекцией реакция иммунной системы. Но включение иммунной системы может быть вызвано не только инфекционными, но и эмоциональными факторами.

Начиная с пионерских работ Hans Selye [25], разработавшего теорию адаптационного синдрома, проведено много исследований, которые подтвердили, что организм развивает неспецифические реакции на стрессор любой природы. Например, физический и эмоциональный стрессы вызывают однотипные изменения в иммунной системе [2].

Поскольку в ответ на эмоциональные стрессоры организм человека включает те же защитные механизмы, что и на инфекционные, можно предположить: эмоциональный стресс, перенесенный беременной женщиной вместе с ребенком, способен вызвать соответствующие сдвиги в обменных процессах и активизировать гены, имеющие отношение к регуляции иммунной системы и матери, и плода. Косвенным подтверждением может быть крупномасштабное исследование, проведенное в Израиле учеными из Медицинской школы Нью-Йоркского университета и Еврейского университета в Иерусалиме [6, 20]. Они изучили 88,829 медицинских карт пациентов, родившихся в 1964–1976 гг. в западном Иерусалиме, и

<sup>1</sup> SNP – single-nucleotide polymorphism

обнаружили, что к 30-летнему возрасту у 637 из них развилась клиника, напоминающая шизофрению, 9 был поставлен этот диагноз. По их мнению, во время арабо-израильской (6-дневной) войны в июне 1967 года их матери перенесли тяжелый стресс на втором месяце беременности. В последующие 21–33 года родившимся детям в четыре раза чаще ставился диагноз «шизофрения». То есть 6-дневная война способствовала всплеску заболеваемости шизофренией у поколения, которое пережило ее, находясь в утробе матери, и имело от момента зачатия всего два-три месяца.

При всей своей значимости это исследование имеет существенный недостаток: оно не учитывает индивидуальные реакции матерей и не принимает во внимание другие психотравмирующие факторы, параллельно оказывавшие свое влияние. Между тем, психиатры обнаружили у пациентов с шизофренией комбинацию из последствий пренатальной травмы, травмы рождения, эмоционального конфликта в семье и ранней тревоги ребенка при его контакте с окружающей средой [16, 17]. М. Одент [22] цитирует работу финских ученых, которые в 1966 году провели опрос 11 000 женщин на шестом-седьмом месяце беременности. Вопросы в анкете были следующие: желательна ли беременность, преждевременна, но желательна, нежелательна вообще? Затем ученые сопоставили ответы с последующим психическим состоянием родившихся детей и пришли к выводу, что риск заболевания шизофренией особенно повышен у нежеланных детей.

Сегодня трудно ответить на вопрос: почему один и тот же фактор (например, эмоциональный стресс) у одного вызывает шизофрению, у другого – БАР? Можно лишь сослаться на различие психотравмирующих ситуаций и реакций женщин (по характеру и интенсивности) на них. Несомненно, воздействие окружающей среды на ребенка играет определенную роль в активизации пренатальной памяти и характере проявлений восстановленных чувств. Особенно если это совпадает с пубертатным периодом, когда у ребенка происходит нейроэндокринная перестройка и его устойчивость к состоянию стресса снижена.

Как видим, сведения, предоставляемые матерями, оказывают существенную помощь в диагностике и понимании патогенеза заболевания. Это диктует необходимость получения подробных анамнестических данных о прохождении пренатального периода развития пациентов у их матерей. При этом нужно иметь в виду, что женщины не всегда могут быть откровенны, порой они склонны скрывать чрезвычайно важные сведения.

Анализ литературных данных и собственных клинических наблюдений показывает, что факторами риска возникновения шизофрении и БАР последовательно могут быть: семейная история психотических расстройств – пренатальный стресс женщины (эмоциональный и/или инфекционный) с самого начала беременности – генетические мутации – эмоциональный стресс ребенка в пубертатном периоде как разрешающий фактор.

**Заключение.** Принимая во внимание значение генетических, нейробиологических, социально-психологических, инфекционных факторов, мы хотели бы поддержать идею о важной роли в происхождении шизофрении и БАР пренатальных психологических травм, связанных с глубокими переживаниями матери во время беременности и родов. При этом мы не склонны утверждать, что состояние стресса матери, воспринятое пренейтом, является единственной причиной шизофрении или БАР. Мы исходим из принципа многофакторности в происхождении любого явления, в том числе психического расстройства. Но было бы опрометчиво отрицать значение стресса беременной матери в происхождении психических расстройств у ее потомства. С этих позиций кажется уместной дискуссия о профилактике шизофрении и БАР, исходя из положения о возможной роли пренатального стресса в генезе того и другого заболевания. Создание социально-психологического комфорта для беременной, ограждение ее от эмоционального и инфекционного стресса – путь, который может способствовать уменьшению риска и частоты психических расстройств, в частности шизофрении и БАР. Учитывая возможные последствия стресса, следует настойчиво рекомендовать женщинам еще до зачатия освободиться от обиды, гнева, ярости, агрессии, которые могут привести к очень серьезным последствиям у ребенка. При беременности, имея в виду близость и восприимчивость ребенка, необходимо рекомендовать женщинам выстроить свою психологическую защиту, при необходимости – с помощью психолога или психотерапевта. Отцы зачатых детей также должны быть информированы о том, что эмоциональный стресс беременной жены может привести к нарушению психического развития ребенка. Об этом же должны знать близкие родственники, нередко провоцирующие конфликтные ситуации. Создание общественного мнения о бережном отношении к «беременной» семье может защитить максимальное число будущих членов общества от стресса еще до их рождения. Таким образом будут создаваться предпосылки для формирования психически здорового общества.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Добряков И. В. Перинатальная психология. – СПб. : Питер, 2009.
2. Ожерелков С. В., Хозинский В. В., Семенов Б. Ф. Исследование иммунных механизмов действия температуры и эмоционального стресса при экспериментальной флавивирусной инфекции // Микробиология, эпидемиология, иммунобиология. – 1986. – № 12. – С. 95–99.
3. Семенова О. К., Лапочкина Н. П., Брехман Г. И. Некоторые психосоматические аспекты у женщин с эндометриозом // Перинатальная психология и медицина : матер. Всерос. конф. с международным участием. – Иваново, 2001. – Ч. 1. – С. 96–99.
4. Старцева Н. В. Эндометриоз как новая болезнь цивилизации. – Пермь, 1997.
5. A systematic review and meta-analysis of Northern Hemisphere season of birth studies in schizophrenia / G. Davies [et al.] // Schizophrenia Bulletin. – 2003. – Vol. 29 (3). – P. 587–593.
6. Acute maternal stress in pregnancy and schizophrenia in offspring: a cohort prospective study / D. Malaspina [et al.] // Bio. Med. Center Psychiatry. – 2008. – Vol. 8. – P. 71–78.
7. Benedetti G. Todeslandschaften der Seele. – Göttingen: Vandenhoeck and Ruprecht, 1983.
8. Brown A. S. Prenatal infection as a risk factor for schizophrenia // Schizophrenia Bulletin. – 2006. – Vol. 32 (2). – P. 200–202.
9. Clarke M. Evidence for an interaction between familial liability and prenatal exposure to infection in the causation of schizophrenia // Schizophrenia Research. – 2008. – Vol. 102, Suppl. 2. – P. 41–48.
10. Detera-Wadleigh S. D., McMahon F. J. G72/G30 in schizophrenia and bipolar disorder: review and meta-analysis // Biol. Psychiatry. – 2006. – Vol. 60 (2). – P. 106–114.
11. English J. Different doorway: adventures of a cesarean born. – Earth Heart, 1985.
12. Evidence implicating the candidate schizophrenia / Bipolar disorder susceptibility gene G72 in mitochondrial function / M. Kvajo [et al.] // Mol. Psychiatry. – 2008. – Vol. 13 (7). – P. 685–696.
13. Examination of G72 and D-amino-acid oxidase as genetic risk factors for schizophrenia and bipolar affective disorder / J. Schumacher [et al.] // Mol. Psychiatry. – 2004. – Vol. 9 (2). – P. 203–207.
14. First evidence of association between G72 and bipolar disorder in the Chinese Han population / Z. Zhang [et al.] // Psychiatr. Genet. – 2009. – Vol. 19 (3). – P. 151–153.
15. Genetic and physiological data implicating the new human gene G72 and the gene for D-amino acid oxidase in schizophrenia / I. Chumakov [et al.] // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. – 2002. – Vol. 99 (21). – P. 13675–13680.
16. Janus L. The Enduring Effects of Prenatal Experience. – Heidelberg : Mattes Verlag, 2001.
17. Keppler K. Die frühkindliche Anamnese der Schizophrenen // Nervenarzt. – 1979. – № 50. – P. 719–724.
18. Lake F. Constricted Confusion: Exploration of a Pre- and Perinatal Paradigm. – London : Private publication by Bridge Pastoral Foundation, 1980.
19. Limosin F., Rouillon F., Payan C. Prenatal exposure to influenza as a risk factor for adult schizophrenia // Acta Psychiatrica Scandinavica. – 2003. – Vol. 107 (5). – P. 331–335.
20. Maternal stress and offspring schizophrenia risk / D. Malaspina [et al.] // Biol. Psychiatry. – 2003. Vol. 53. – P. 168–174.
21. Odent M. The Caesarean. – Free Association Books, 2004.
22. Odent M. The Scientification of Love. – Free Association Books, 1999.
23. Selye H. A Syndrome Produced by Diverse Nocuous Agents // Nature. – 1936. – Vol. 138. – P. 32.
24. Serologic evidence of prenatal influenza in the etiology of schizophrenia / A. S. Brown [et al.] // Arch. Gen. Psychiatry. – 2004. – Vol. 61 (8). – P. 774–780.
25. Telerent A. Prenatal and perinatal memories collected from psychotic adolescents // Int. J. of Prenatal and Perinatal Studies. – 1991. – Vol. 3. – P. 169–174.
26. The stress cascade and schizophrenia: etiology and onset / C. Corcoran [et al.] // Schizophrenia Bulletin. – 2003. – Vol. 29 (4). – P. 671–692.
27. Verry Th., Weintraub P. Tomorrow's Baby. – New York : Simon&Schuster, 2002.

Поступила 27.11.2009 г.

## ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ СИНДРОМА СОЕДИНИТЕЛЬНОТКАННОЙ ДИСПЛАЗИИ И ЕГО РОЛЬ В ТЕЧЕНИИ РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО СТЕНОЗИРУЮЩЕГО ЛАРИНГОТРАХЕИТА У ДЕТЕЙ

Орлова С.Н.,\*<sup>1</sup> доктор медицинских наук,

Рывкин А.И.<sup>2</sup>, доктор медицинских наук

<sup>1</sup> Кафедра инфекционных болезней, эпидемиологии и военной эпидемиологии лечебного факультета ГОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия Росздрава», 153012, Иваново, Ф. Энгельса, 8

<sup>2</sup> Кафедра педиатрии ФДППО ГОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия Росздрава»

**РЕЗЮМЕ** У 95 детей в возрасте от 2 до 15 лет, страдающих стенозирующими ларинготрахеитами, определены множественные стигмы дизэмбриогенеза, отмечено нарастание количества стигм по мере прогрессирования ларинготрахеита. Установлена частота выявления диспластикоподобных признаков в детском возрасте. Выявлены полиорганные нарушения и фенотип, свойственные заболеваниям с врожденными дефектами соединительной ткани. Определены изменения в показателях обмена коллагена, указывающие на их частичную деградацию. Выраженность этих сдвигов изменяется в зависимости от тяжести синдрома дисплазии. Рассмотрено влияние степени выраженности соединительнотканной дисплазии на характер течения и основные клинические проявления острой вирусной инфекции, сопровождающейся синдромом стенозирующего ларинготрахеита

**Ключевые слова:** стенозирующий ларинготрахеит, дисплазия соединительной ткани, дети.

\* Ответственный за переписку (corresponding author): e-mail: orloff3.dok@mail.ru

Курируя детей с острой респираторно-вирусной инфекцией, сопровождающейся стенозирующим ларинготрахеитом (СЛТ), мы обратили внимание на то, что у большинства пациентов имеется множественная сопутствующая соматическая патология. Полиорганность поражения внутренних органов характеризует синдром дисплазии соединительной ткани (ДСТ) и является одним из основных критериев диагностики этого состояния.

Мы предположили, что возможной причиной развития РСЛТ у детей является несостоятельность соединительной ткани. В условиях постоянной физической нагрузки к органу дыхания и к соединительнотканным белкам: коллагену и эластину – предъявляются особые требования. Именно эти

белки определяют стабильность и податливость, необходимые для выполнения функции газообмена [1].

Дисплазии соединительной ткани представляют собой неоднородную по механизмам возникновения и клинической значимости группу изменений соединительной ткани. Недифференцированные синдромы ДСТ наиболее часто встречаются в детском возрасте, они представлены патологическими процессами, развивающимися в диспластически измененных органах и системах [1, 3, 6, 7].

Прогрессирующее течение различных клинических вариантов ДСТ сопровождается развитием ассоциированных заболеваний внутренних органов и систем, которые в условиях костно-мышечной

Orlova S.N., Ryvkin A.I.

### INCIDENCE OF CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA SYNDROME AND ITS SIGNIFICANCE IN THE COURSE OF RECURRENT STENOSING LARYNGOTRACHEITIS IN CHILDREN

**ABSTRACT** 95 children aged 2–15 years with stenosing laryngotracheitis were examined. Multiple stigmata of dysembryogeny were determined and increase of stigma quantity was marked in all children. The frequency of indication similar to dysplasia symptoms in childhood was stated. Polyorganic disorders and phenotype were indicated typical for congenital defects of the connective tissue. Changes in collagen metabolic parameters were revealed; they indicated their partial degradation. The magnitude of these changes altered with the severity of the connective tissue dysplasia syndrome. The authors considered the influence of the connective tissue dysplasia progression degree on the course character and basic clinical manifestations of the acute viral infection which was accompanied by the stenosing laryngotracheitis syndrome.

**Key words:** stenosing laryngotracheitis, connective tissue dysplasia, children.



дисплазии имеют принципиальные отличия по степени их выраженности, характеру течения и прогнозу по сравнению с патологией организма без проявлений ДСТ [2, 5].

Для скрининг-диагностики синдрома дисплазии соединительной ткани у детей на этапе клинико-анамнестического обследования применимы критерии Т. Милковска-Димитровой и А. Каркашева [4]. Для его подтверждения производится оценка состояния метаболизма структурных компонентов соединительной ткани. Оксипролин – одна из основных аминокислот коллагена, что позволяет считать ее маркером, отражающим катаболизм этого белка. В свободном виде находится только 1% оксипролина. Поэтому увеличение количества свободного и, соответственно, снижение уровня связанного оксипролина может косвенно свидетельствовать о нарушении синтеза коллагена [1].

Целью нашего исследования явилось изучение распространенности и роли синдрома дисплазии соединительной ткани в течении рецидивирующих стенозирующих ларинготрахеитов у детей.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 95 детей в возрасте от 2 до 15 лет, из них с первичным стенозирующим ларинготрахеитом – 34 человека (35,8%), с рецидивирующим – 61 (64,2%). В возрасте до 3-х лет обследовано 3 ребенка (3,1%), группу детей от 3 до 7 лет составил 71 пациент (74,7%), старше 7 лет – 21 (22,2%). Диагностика синдрома дисплазии соединительной ткани (ДСТ) основывалась на фиксации стигм дизэмбриогенеза, выявлении у пациентов соединительнотканых диспластических признаков, поддающихся клинической оценке. Проводился анализ амбулаторных карт развития детей; определение оксипролина сыворотки крови методом L. Bergman и R. Loxley (1969) в модификации С.С. Тетянец (1985).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что у всех обследованных с СЛТ независимо от количества эпизодов болезни, тяжести заболевания, возраста и пола ребенка определялись множественные стигмы дизэмбриогенеза. Наиболее частыми оказались следующие: деформация грудной клетки (у 71% обследованных), широкая переносица (у 66%), монголоидный разрез глаз (у 59%), большие оттопыренные уши, готическое небо, гипертелоризм между глазницами (по 49%), гипертрихоз (у 46%), редкие зубы (у 42%), узкий лоб (у 40%).

Отмечено нарастание количества стигм дизэмбриогенеза по мере прогрессирования СЛТ от 6,44 у детей с единственным эпизодом заболе-

вания до 13,31 стигм у пациентов, страдающих рецидивирующим процессом. В группе детей, перенесших один эпизод СЛТ, частота встречаемости стигм дизэмбриогенеза составила: стигмы 1-й группы – 1,85, стигмы 2 группы – 5,11. У детей с рецидивирующим СЛТ (РСЛТ) количество стигм 1-й группы – 3,27, 2-й – 10,04. У детей до 7 лет наиболее часто определялись гипертрихоз, неправильный рост зубов, фимоз, эпикант, асимметрия расположения ушных раковин, добавочные козелки и неправильное расположение пупка. У школьников чаще выявлялся монголоидный разрез глаз, узкий лоб, редкие зубы, сандалевидная щель, клинодактилия. Одинаково часто, вне зависимости от возраста, встречались деформации грудной клетки, готическое небо, широкая и плоская переносица, большие оттопыренные уши (табл. 1).

Используя критерии Т. Милковска-Димитровой и А. Каркашева (1985), выделяющие главные и второстепенные фенотипические признаки ДСТ, у детей с РСЛТ легкая степень (1 степень) ДСТ установлена у 23 (37,7%) детей, средняя (2 степень) – у 29 (47,5%), тяжелая – не диагностирована ни одного ребенка. Всего 9 (14,8%) обследованных детей с РСЛТ не имели фенотипических признаков ДСТ. В группе детей с первичным СЛТ легкая степень определена у 10 (29,4%), средняя – у 5 (14,7%). Тяжелых форм также отмечено не было, отсутствовали признаки дисплазии у 55,9% пациентов. Наиболее часто определялись деформация грудной клетки и позвоночника, готическое небо, нарушение зрения, плоскостопие, аномалии ушных раковин и зубов (табл. 2).

Клиническим маркером ДСТ является патология опорно-двигательного аппарата: деформация грудной клетки, сколиоз, плоскостопие, вагусная деформация нижних конечностей, дисплазия тазобедренных суставов. Плосковорончатая деформация грудной клетки у детей с рецидивирующим стенозирующим ларинготрахеитом определялась в 80,3% случаев. Анализ амбулаторных карт развития этих детей показал, что все они находились на раннем искусственном вскармливании адаптированными молочными смесями, у них отсутствуют указания на перенесенный рахит, а воронокообразное строение грудной клетки многие родители отмечали уже с первых месяцев жизни ребенка. Другие повреждения опорно-двигательного аппарата отмечались у 37,7% обследованных. Так, дисплазия тазобедренных суставов на первом году жизни, подтвержденная рентгенологически, потребовавшая шинирования, наблюдалась у 9,47% детей со СЛТ, что значительно превышает уровень распространенности данной патологии в общей

Таблица 1. Характер стигм дизэмбриогенеза у детей со СЛТ

Стигмы дизэмбриогенеза	Частота встречаемости признака, %		
	ПСЛТ (n = 34)	РСЛТ (n = 61)	Всего (n = 95)
Стигмы 1 группы			
Деформация грудной клетки	55,8	80,3	71,6
Гипертрихоз	32,4	54	46,3
Гемангиомы	5,9	3,3	4,2
Косоглазие	8,8	18	14,7
Неправильный рост зубов	32,4	39,3	36,8
Неправильный прикус	11,7	39,3	29,5
Грыжи	8,8	16,4	13,7
Фимоз	11,7	26,2	21,1
Водянка яичек	0	6,5	4,2
Плоскостопие	11,7	27,8	22,1
Стигмы 2 группы			
Макроцефалия	47,1	45,9	46,3
Долихоцефалия	11,7	22,9	18,9
Брахиоцефалия	5,9	14,7	11,6
Плоский затылок	5,9	27,8	20
Узкий лоб	41,4	42,6	40
Плоский профиль лица	17,6	24,6	22,1
Широкая переносица	64,7	67,2	66,3
Плоская переносица	23,5	39,3	33,7
Гипертелоризм (между глазами)	23,5	63,9	49,5
Эпикант	17,6	14,7	15,8
Монголоидный разрез глаз	50	63,9	58,9
Асимметрия расположения ушных раковин	17,6	26,2	23,1
Большие оттопыренные уши	32,3	57,4	48,4
Малые деформированные уши	11,76	16,4	14,7
Добавочные козелки	23,5	36	31,6
Готическое небо	35,3	57,4	49,5
Аркообразное небо	5,88	11,5	9,5
Редкие зубы	26,5	50,8	42,1
Рост зубов внутрь	2,9	22,9	15,8
Гипертелоризм (между сосками)	2,9	34,4	23,2
Клинодактилия 5-х пальцев кистей	0	36	23,2
Клинодактилия 5-х пальцев стоп	0	11,5	7,3
Сандалевидная щель	11,76	31,1	24,2

**Таблица 2.** Частота встречаемости фенотипических признаков ДСТ у детей со СЛТ по критериям Т. Милковска-Димитровой и А. Каркашева

Признак	Частота встречаемости признака, %	
	РСЛТ (n = 61)	ПСЛТ (n = 34)
Главные фенотипические признаки		
Расширение вен	0	0
Деформация грудной клетки	80,3	58,82
Готическое небо	57,37	35,3
Плоскостопие	27,86	11,76
Нарушение зрения (миопия, косоглазие, астигматизм)	32,78	11,76
Деформация позвоночника (сколиоз)	26,23	14,7
Второстепенные фенотипические признаки		
Аномалии ушных раковин	96,72	64,70
Аномалии зубов	81,96	50
Преходящие суставные боли	0	0
Вывихи и подвывихи суставов	0	0

популяции детей. Плоскостопие, по данным амбулаторных карт развития детей, диагностировано у 22% детей.

Из висцеральных диспластических проявлений наиболее часто в обеих сравниваемых группах

диагностированы аномально расположенные хорды левого желудочка, оксалурия, заращение слезоносового канала, деформации желчного пузыря, пролапс митрального клапана, дискинезия желчевыводящих путей (табл. 3).

**Таблица 3.** Частота встречаемости диспластических висцеральных изменений у детей со СЛТ

Признак	Частота встречаемости признака, %		
	ПСЛТ (n = 34)	РСЛТ (n = 61)	Всего (n = 95)
Пиелозктазия	5,88	21,3	15,78
Миопия, астигматизм, косоглазие	11,7	32,8	25,5
Аномально расположенные хорды ЛЖ	66,6	80,76	77,1
Пролапс митрального клапана	14,7	26,22	22,1
Открытое овальное окно	5,88	4,91	5,26
Заращение слезоносового канала	5,88	11,5	9,47
Оксалурия	35,3	42,62	40
Деформация желчного пузыря	20,58	57,4	44,2
Дискинезия желчевыводящих путей	20,58	37,7	31,5
Хронический гастродуоденит	24,1	40,9	33,7
Гемангиомы	8,82	3,3	5,3
Рецидивирующий геморрагический синдром	8,82	11,5	10,5
Энурез	11,76	34,4	26,3
Хронический пиелонефрит	14,7	22,9	20

Нами проанализированы фенотипические особенности больных РСЛТ в зависимости от степени ДСТ. Установлено, что частота выявления отдельных фенотипических признаков находится в прямой зависимости от степени тяжести повреждения соединительной ткани. «Маркерами» синдрома дисплазии, отражающими его тяжесть, были следующие признаки: деформация грудной клетки, плоскостопие, макроцефалия, большие оттопыренные уши, добавочные козелки, готическое небо, рост зубов внутрь. Одинаково часто, вне зависимости от степени повреждения соединительной ткани, определялись гипертрихоз кожных покровов, неправильный прикус, фимоз, плоская переносица, гипертелоризм (увеличение размеров между глазами), редкие зубы.

При оценке среднего количества стигм дизэмбриогенеза обнаружено, что у больных со 2-й степенью ДСТ их количество максимально – 14,42, у пациентов с легкой степенью – 12,95, без признаков дисплазии – 11,0.

Известно, что наличие синдрома ДСТ неблагоприятно влияет на течение основного заболевания. Мы рассмотрели влияние степени выраженности соединительнотканной дисплазии на характер течения и основные клинические проявления острой вирусной инфекции, сопровождающейся синдромом СЛТ (табл. 4) у детей с рецидивирующим процессом.

Установлено, что выраженность интоксикации, лихорадки, катарального синдрома, характера кашля были приблизительно одинаковыми у детей с различной степенью ДСТ.

А вот симптомы одышки, кашля, физикальных изменений имели достоверные ( $p < 0,01$ ) различия в изучаемых группах больных и характеризовались появлением разнокалиберных влажных и сухих свистящих хрипов, сопровождались более длительным периодом одышки у пациентов со II степенью ДСТ.

Частота рецидивирования, по данным нашего исследования, также оказалась в зависимости от степени ДСТ. Чаще всего рецидивы ОРВИ с явлениями СЛТ наблюдались у реконвалесцентов, имеющих среднюю степень тяжести соединительнотканной дисплазии (частота рецидивирования составила  $1,88 \pm 0,056$ ), с легкой формой – несколько реже ( $1,35 \pm 0,056$ ). Очень редко рецидивы СЛТ развивались у детей, не имеющих фенотипических признаков соединительнотканной дисплазии ( $0,46 \pm 0,036$ ).

Большое значение в диагностике синдрома ДСТ имеет биохимическое исследование метаболизма структурных компонентов соединительной ткани, маркером которых является оксипролин. У детей со СЛТ выявлено повышение уровня свободного оксипролина, сопряженное с фазой патологического процесса (табл. 5). Отмечено повышение в 2,5–3,5 раза уровня свободного оксипролина крови как при первичном, так и при рецидивирующем процессе. Имеется четкая зависимость между уровнем повышения оксипролина и периодом заболевания – в период ремиссии СЛТ процесс распада коллагена более выражен, чем при обострении. Уровень оксипролина крови также повышается при нарастании степени ДСТ у пациентов с РСЛТ в периоде ремиссии и практически не изменяется в фазе обострения.

**Таблица 4.** Степень выраженности клинических проявлений основных симптомов острой вирусной инфекции, протекающей с синдромом СЛТ, в зависимости от установленной степени дисплазии соединительной ткани

Степень дисплазии соединительной ткани	Степень клинических проявлений рецидивирующего СЛТ, баллы						
	Выраженность интоксикации	Лихорадка	Катаральные явления	Характер одышки	Характер кашля	Физикальные данные	Частота рецидивирования
Отсутствие фенотипических признаков ДСТ	$1,60 \pm 0,12$	$1,98 \pm 0,05$	$2,06 \pm 0,08$	$1,03 \pm 0,05$ $p_{1-2} < 0,01$ $p_{1-3} < 0,01$	$1,38 \pm 0,06$	$1,13 \pm 0,05$ $p_{1-3} < 0,01$	$0,46 \pm 0,03$ $p_{1-2} < 0,01$ $p_{1-3} < 0,01$
I степень ДСТ	$1,56 \pm 0,10$	$2,14 \pm 0,06$	$1,88 \pm 0,04$	$1,35 \pm 0,06$ $p_{2-1} < 0,01$ $p_{2-3} < 0,01$	$1,40 \pm 0,07$	$1,24 \pm 0,05$ $p_{2-3} < 0,01$	$1,35 \pm 0,05$ $p_{2-1} < 0,01$ $p_{2-3} < 0,01$
II степень ДСТ	$1,68 \pm 0,09$	$2,13 \pm 0,06$	$1,95 \pm 0,05$	$1,96 \pm 0,05$ $p_{3-1} < 0,01$ $p_{3-2} < 0,01$	$1,45 \pm 0,06$	$1,58 \pm 0,05$ $p_{3-1} < 0,01$ $p_{3-2} < 0,01$	$1,88 \pm 0,05$ $p_{3-1} < 0,01$ $p_{3-2} < 0,01$

**Таблица 5.** Уровень свободного оксипролина сыворотки крови у больных СЛТ с различной степенью ДСТ

Степень ДСТ	Уровень свободного оксипролина крови, мкг/мл			
	РСЛТ		ПСЛТ	
	ремиссия	обострение	ремиссия	обострение
Все пациенты	4,06	2,51	3,06	2,60
Без признаков ДСТ	3,52	2,62	2,98	2,70
С ДСТ 1 степени	3,98	2,33	3,17	2,48
С ДСТ 2 степени	4,32	2,74	3,44	2,51

## ВЫВОДЫ

У ребенка, страдающего рецидивирующим стенозирующим ларинготрахеитом, имеются множественные стигмы дизэмбриогенеза. Отмечено нарастание количества стигм по мере прогрессирования заболевания и установлены те из них, которые создают определенный внешний вид пациента. Выявив стигмы дизэмбриогенеза, уже в раннем детском возрасте можно прогнозировать и предупреждать развитие РСЛТ.

Наши наблюдения позволили установить полиорганный характер диспластических изменений у пациентов. Вовлечение сердечно-сосудистой, дыхательной, мочевыделительной систем, желудочно-кишечного тракта, опорно-двигательного аппарата указывает на «слабость» соединительнотканых структур и, характеризуя синдром дисплазии, являются предрасполагающими факторами формирования рецидивирующего стенозирующего ларинготрахеита.

Слабость соединительнотканых структур дыхательных путей обеспечивает более выраженные повреждения респираторной системы, способ-

ствует усилению тяжести респираторно-вирусной инфекции за счет присоединения респираторных нарушений. У детей со СЛТ они проявляются увеличением длительности инспираторной одышки, сохранением аускультативных изменений в легких и большой вероятностью повторного эпизода СЛТ в ближайшее время.

Интенсивность распада коллагена в период ремиссии свидетельствует о персистирующем воспалительном процессе в дыхательных путях и в периоде ремиссии, более выраженном у пациентов с рецидивирующим процессом и детерминированным степенью тяжести дисплазии соединительной ткани.

Соединительнотканная дисплазия, создавая предпосылки для формирования структурных и функциональных нарушений систем организма, вместе с инфекционными агентами приводит к развитию рецидивирующего патологического процесса в дыхательных путях, сопутствующим висцеральным нарушениям, определяет их тяжесть, длительность течения заболевания, развитие осложнений.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Кадурина Т. И. Наследственные коллагенопатии: клиника, диагностика, лечение, диспансеризация. — СПб.: Невский диалект, 2000.
2. Клеменов А. В. Кардиальные проявления недифференцированной дисплазии соединительной ткани // Клиническая медицина. — 2003. — № 10. — С. 4–7.
3. Клинико-иммунологический анализ клинических вариантов течения дисплазии соединительной ткани / В. М. Яковлев [и др.] // Терапевт. арх. — 1994. — № 5. — С. 9–13.
4. Милковска-Димитрова Т. Врожденная соединительнотканная малостойкость у децата. — София: Медицина и физкультура, 1987. — С. 189.
5. Полиморфизм клинических проявлений синдрома соединительнотканной дисплазии / В. И. Маколкин [и др.] // Терапевт. арх. — 2004. — № 11. — С. 80–83.
6. Шилиев Р. Р., Шальнова С. Н. Дисплазия соединительной ткани и ее связь с патологией внутренних органов у детей и взрослых // Вопросы современной педиатрии. — 2003. — Т. 2, № 5. — С. 61–67.
7. Яковлев В. М., Глотов А. В., Ягода А. В. Иммунопатологические синдромы при наследственной дисплазии соединительной ткани. — Ставрополь, 2005. — 234 с.

Поступила 15.12.2009 г.

**МИНЕРАЛЬНАЯ ПЛОТНОСТЬ КОСТИ И ОСОБЕННОСТИ  
ЕЕ МЕТАБОЛИЗМА ПРИ СИНДРОМЕ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ  
ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У ДЕТЕЙ**

Спивак Е.М.\*, доктор медицинских наук,  
Комракова С.А.

Кафедра факультетской педиатрии с пропедевтикой детских болезней ГОУ ВПО «Ярославская государственная медицинская академия Росздрава», 150000, Ярославль, Революционная, 5

**РЕЗЮМЕ** Обследовано 65 детей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани, у 60% из них имело место сочетание ее с остеопенией. Снижение минеральной плотности костной ткани у этой категории пациентов сопровождается уменьшением сывороточной концентрации остеокальцина, что отражает уменьшение интенсивности остеогенеза. Одновременно при отсутствии остеопении зафиксировано увеличение уровня С-концевых телопептидов, свидетельствующее об усилении распада коллагена, которое сопутствует соединительнотканной дисплазии.

**Ключевые слова:** синдром недифференцированной дисплазии соединительной ткани, остеопения, дети.

\* Ответственный за переписку (corresponding author): e-mail: spivak58@mail.ru

Синдром недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ) весьма широко распространен в детской популяции. Так, по данным эпидемиологического исследования Р.Г. Оганова с соавт. (2008), признаки данной патологии встречаются у 34,21% детей и подростков.

Клиническое значение НДСТ заключается в том, что этому синдрому весьма часто сопутствуют разнообразные аномалии развития и патологии опорно-двигательного аппарата, внутренних органов (преимущественно клапанного аппарата сердца и магистральных сосудов, желудочно-кишечного тракта, гепатобилиарной и мочевыделительной систем), дисбактериоз, а также иммунологические и метаболические нарушения. НДСТ является фоном, на котором происходит патоморфоз клинических проявлений многих хронических неинфекционных заболеваний у детей.

В патогенезе НДСТ лежит нарушение структуры и метаболизма основного белка соединительной ткани – коллагена (Кадурина Т.А., 2000). Известно, что костная ткань является разновидностью соединительной. Следовательно, можно предпо-

ложить, что ее дисплазии могут сопровождаться замедлением процесса минерализации и негативными сдвигами общего и регионального минерального обмена, имеющими ряд клинических последствий.

Цель настоящей работы – дать характеристику особенностей метаболизма и минеральной плотности костной ткани при НДСТ у детей для совершенствования диагностики данной патологии.

**МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ**

Материалом для работы послужили данные обследования 65 детей в возрасте 9–14 лет, которые имели клинические проявления НДСТ (основная группа). В качестве контрольных использованы данные наблюдения за 37 их сверстниками, у которых признаков НДСТ не обнаружено. В дальнейшем после проведения остеоденситометрии среди пациентов основной группы выделены 2 подгруппы: дети, имеющие остеопению (ОП) (НДСТ + ОП – 39 чел.), и без таковой (26 чел.).

Диагностическая программа включала клинико-anamnestическое обследование, измерение

Spivak E.M., Komrakova S.A.

**BONE MINERAL DENSITY AND ITS METABOLIC PECULIARITIES IN SYNDROME OF INDIFFERENTIAL DYSPLASIA OF CONNECTIVE TISSUE**

**ABSTRACT** 65 children with indifferential dysplasia of connective tissue were examined; its combination with osteopenia was found in 60% of them. Decrease of bone tissue mineral density in this category of patients was accompanied with diminution of osteocalcine serum concentration. This fact reflected the lessening of osteogenesis intensity. Increase of C-terminal telopeptide level was simultaneously fixed in the absence of osteopeny and it testified to the intensification of collagen disintegration concomitant to connective tissue dysplasia.

**Key words:** syndrome of indifferential dysplasia of connective tissue, osteopeny, children.

минеральной плотности костной ткани (МПКТ) с помощью двойной рентгеновской абсорбциометрии поясничного отдела позвоночника (уровень L1 – L4) на аппарате Hologic – QDR 4500C. Для оценки МПКТ использовался интегральный параметр Z-score. Заключение о наличии остеопении делали в тех случаях, когда ее величина была менее минус 1,0 сигмального отклонения ( $-1\text{ SD}$ ). Лабораторное обследование предусматривало определение сывороточных концентраций кальция, фосфора, активности щелочной фосфатазы, специфических маркеров костного ремоделирования (остеркальцина, С-концевых телопептидов и 25 (ОН) витамина D).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведение остеоденситометрии позволило установить, что у 60% детей с НДСТ имеет место снижение Z-score (то есть ОП). Эта величина значительно превышает ее частоту в контрольной группе (40%,  $p < 0,05$ ).

Пациенты, имеющие сочетание этих двух состояний (НДСТ + ОП), характеризуются значительно более сильно отягощенным семейным анамнезом в сравнении с детьми, у которых регистрировался только синдром НДСТ. Так, значения индекса наследственной отягощенности в этих подгруппах составили  $1,8 \pm 0,2$  против  $1,1 \pm 0,2$  соответственно ( $p < 0,05$ ). Наиболее рельефные межгрупповые различия касались аллергической и сердечно-сосудистой патологии, и особенно заболеваний опорно-двигательного аппарата: 28,6% против 10,0% ( $p < 0,05$ ).

Сравнительная оценка особенностей перинатального анамнеза показала, что статистически

значимые различия касаются более высокой частоты встречаемости токсикоза первой половины беременности у матерей (61,9 против 30,0%,  $p < 0,05$ ) и раннего перевода детей на искусственное вскармливание (42,6 против 22,2%,  $p < 0,05$ ) в группе пациентов с НДСТ + ОП.

Данная категория больных по сравнению с их сверстниками, не имеющими ОП, характеризуется достоверно более высоким показателем патологической пораженности: у них чаще регистрировались случаи хронического гастродуоденита, пиелонефрита, atopической бронхиальной астмы и миопии. Имела место ассоциация снижения минеральной плотности костной ткани и переломов конечностей, которые отмечались практически у каждого десятого ребенка с НДСТ + ОП (9,5%), тогда как у детей с НДСТ без ОП их не зафиксировано ( $p < 0,05$ ).

Объективное обследование пациентов двух групп показало, что при сочетании НДСТ и ОП имеет место достоверно большее число внешних соединительнотканых стигм, малых аномалий внутренних органов (сердца, желчного пузыря и почек), а также возрастание у таких больных степени гипермобильности суставов. В этой же клинической подгруппе чаще встречались дети с дисгармоничным физическим развитием в виде низкорослости (29 против 10%,  $p < 0,05$ ) и дефицита массы тела (58 против 45%,  $p < 0,05$ ).

Результаты лабораторного исследования показателей минерального обмена и основных маркеров костного ремоделирования представлены в таблице.

Сывороточные концентрации кальция, фосфора и показатели активности щелочной фосфатазы

**Таблица.** Биохимические показатели сыворотки крови у детей с НДСТ

Показатели	Группы обследованных детей		
	Контрольная (дети без НДСТ) (n = 37)	С НДСТ без ОП (n = 26)	С НДСТ + ОП (n = 39)
Кальций, ммоль/л	$2,47 \pm 0,02$	$2,45 \pm 0,03$	$2,51 \pm 0,03$
Фосфор, ммоль/л	$1,46 \pm 0,08$	$1,45 \pm 0,12$	$1,45 \pm 0,03$
Щелочная фосфатаза (ЕД)	$126 \pm 19$	$125 \pm 29$	$158 \pm 14$
Остеокальцин (ОК), нг/л	$142 \pm 12$	$153 \pm 23$	$88 \pm 14^*$
С-концевые телопептиды (СКТП), нг/л	$9,2 \pm 1,0$	$20,3 \pm 2,9^*$	$11,4 \pm 1,5$
Отношение ОК/СКТП	$16,5 \pm 3,0$	$7,5 \pm 1,2^*$	$8,7 \pm 0,7^*$

Примечание. \* – достоверность различий с данными контрольной группы ( $p < 0,01$ ).

были сопоставимы во всех группах. Установлено, что уровень остеокальцина достоверно снижался при НДСТ + ОП, тогда как у детей, имеющих только НДСТ, он был в пределах нормы. Корреляционный анализ показал, что низкое содержание остеокальцина сочеталось со снижением минеральной плотности костной ткани ( $r = 0,40$ ,  $p < 0,05$ ).

Уровень С-концевых телопептидов значительно превышал норму в группе пациентов с НДСТ, тогда как у больных с НДСТ + ОП он приближался к референтным значениям. Одновременно в обеих этих группах зарегистрировано достоверное снижение коэффициента ОК/СКТП.

Концентрация витамина D в большинстве случаев была в пределах нормы, но значения этого показателя были несколько ниже при НДСТ + ОП, чем при НДСТ без ОП ( $21,3 \pm 3,0$  против  $37,6 \pm 12,3$  нг/л,  $p > 0,05$ ).

Таким образом, значительное увеличение концентрации С-концевых телопептидов у детей с НДСТ и неизменными показателями минеральной плотности костной ткани, по-видимому, может свидетельствовать об усилении распада коллагена. Достаточный уровень остеокальцина у данной категории пациентов является подтверждением нормального течения процессов остеобразования и минерализации костей.

При сочетании НДСТ и ОП определяется значительное снижение сывороточной концентрации остеокальцина при нормальном содержании С-концевых телопептидов, коррелирующее с

уменьшением минеральной костной плотности. Все это может отражать уменьшение интенсивности остеогенеза у пациентов с указанной патологией.

## ВЫВОДЫ

1. Синдром недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей в 60% случаев сопровождается остеопенией. Факторами риска ее возникновения у данной категории пациентов является наследственная отягощенность по хронической соматической патологии и заболеваниям опорно-двигательного аппарата, токсикоз первой половины беременности у матери и ранний перевод ребенка на искусственное вскармливание.
2. Сочетание диспластического и остеопенического синдромов у детей чаще сопровождается сопутствующими хроническими неинфекционными заболеваниями (гастродуоденитом, пиелонефритом, атопической бронхиальной астмой), а также переломами конечностей в анамнезе.
3. Костный метаболизм у детей с недифференцированным синдромом соединительнотканной дисплазии характеризуется увеличением количества С-концевых телопептидов, что может свидетельствовать об усилении распада коллагена. При сочетании этой патологии с остеопенией имеет место снижение уровня остеокальцина, что является признаком уменьшения интенсивности остеогенеза.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Дисплазии соединительной ткани / Р. Г. Оганов [и др.]. – М.-Оренбург, 2008. – 128 с.
2. Кадурина Т. И. Наследственные коллагенопатии (клиника, диагностика, лечение, диспансеризация). – СПб., 2000. – 271 с.

Поступила 17.11.2009 г.



## СИСТЕМНЫЙ АНАЛИЗ ИЗМЕНЕНИЙ ФОСФОЛИПИДНЫХ КОМПОНЕНТОВ ЛЕГОЧНОГО СУРФАКТАНТА И ИХ КОРРЕКЦИЯ ПРИ АТОПИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ У ДЕТЕЙ

Ларюшкина Р.М.\*, доктор медицинских наук,  
Рывкин А.И., доктор медицинских наук,  
Побединская Н.С., доктор медицинских наук,  
Решетова Т.Г., доктор медицинских наук,  
Соколова Т.Б.,  
Филина И.В.

Кафедра педиатрии ФДППО ГОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия Росздрава»,  
153012, Иваново, Ф. Энгельса, 8

**РЕЗЮМЕ** У 113 детей с атопической бронхиальной астмой изучено функциональное состояние сурфактантной системы легких по параметрам фосфолипидного спектра конденсата выдыхаемого воздуха и сыворотки крови. Показано, что развитие бронхиальной астмы сопровождается фазовыми изменениями поверхностно-активных свойств альвеолярной выстилки легких, детерминированными активностью воспалительного процесса, давностью и особенностью течения заболевания. Выявлена сопряженность изменений фосфолипидных маркеров с изменениями показателей респираторной функции легких (легочное влаговыведение, мукоцилиарный клиренс, суточная лабильность бронхов, внешнее дыхание), что не только раскрывает один из возможных патогенетических механизмов пролонгированного хронического аллергического воспаления, но и является предпосылкой к созданию научно обоснованных методов сурфактантпротективной коррекции у детей с атопической бронхиальной астмой.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, легочный сурфактант, респираторная функция легких.

\* Ответственный за переписку (corresponding author): тел.: (4932) 53-19-43

Бронхиальная астма (БА) в настоящее время является одной из наиболее актуальных и широко обсуждаемых проблем клинической медицины. Несмотря на достигнутый прогресс в исследовании механизмов заболевания, некоторые аспекты патогенеза остаются недостаточно изученными.

Одним из возможных механизмов, способствующих возникновению и рецидивированию воспалительного процесса в бронхолегочной системе, могут быть нарушения структуры и функции легочного сурфактанта, являющиеся обязательным компонентом всех пульмонологических забо-

леваний [1, 2, 3]. Роль легочного сурфактанта в организме не ограничивается регуляцией поверхностного натяжения альвеол. Он участвует в метаболической, очистительной, кислородтранспортной функции легких, обладает антирадикальной активностью. Функциональные возможности сурфактанта зависят от его фосфолипидного состава, выявление нарушений которого при изучаемой патологии и установление возможностей их коррекции способствовало бы снижению заболеваемости атопической бронхиальной астмой и улучшению прогноза заболевания.

Laryushkina R.M., Ryvkin A.I., Pobedinskaya N.S., Reshetova T.G., Sokolova T.B., Filina I.V.

SYSTEMIC ANALYSIS OF CHANGES OF PHOSPHOLIPID COMPONENTS OF LUNG SURFACTANT AND THEIR CORRECTION IN ATOPIC BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN

**ABSTRACT** Functional state of lung surfactant system by the parameters of phospholipid spectrum of the expired air condensate and blood serum were examined in 113 children with atopic bronchial asthma. It was stated that the bronchial asthma development was accompanied by phase changes of superficial active properties of lung alveolar cover. They were determined by the activity of the inflammatory process, remoteness and peculiarity of the disease course. It was revealed that the changes of phospholipid markers were coupled with the parameter alterations of lung respiratory function (lung moisture excretion, mucociliary clearance, bronchi daily lability, external inspiration). This finding disclosed one of the possible pathogenic mechanisms of prolonged chronic allergic inflammation and was the predisposition to the development of scientifically based methods of surfactantprotective correction in children with atopic bronchial asthma.

**Key words:** bronchial asthma, lung surfactant, lung respiratory function.

Целью данного исследования стало выявление изменений фосфолипидных компонентов сурфактантной системы легких у детей с БА с тем, чтобы обосновать их значимость в механизмах хронического аллергического воспаления и построения комплекса патогенетически направленной коррекции.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находилось 113 детей в возрасте от 6 до 14 лет с atopической бронхиальной астмой (АБА) в различные периоды заболевания, отобранных в соответствии с критериями Национальной программы «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» (2008). Контрольную группу составили 12 здоровых детей того же возраста.

Функциональное состояние сурфактантной системы легких оценивали по изменению фосфолипидного состава конденсата выдыхаемого воздуха (КВВ) и сыворотки крови. Сбор КВВ проводили по методу Г.И. Сидоренко и соавт. [4]. Липидный экстракт исследуемых сред получали по методу Фолча; разделение липидов на фракции осуществляли тонкослойной хроматографией на стандартных пластинах «Армсорб», «ТСХ-КСКГ-4Ф-254» [5].

Респираторная активность легких оценивалась по параметрам функции внешнего дыхания («SPIROSIFT 3000», Япония). Система мукоцилиарного клиренса изучалась по методу А.С. Власовой [6]. Показатели легочного влаговыведения определялись по О.Я. Яковлевой и соавт. [7].

Статистическая обработка данных осуществлялась методом вариационной статистики с применением t-критерия Стьюдента. Для выяснения степени взаимосвязи между показателями устанавливались коэффициенты парной корреляции.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Большая часть (74,34%) обследованных была в возрасте от 11 до 14 лет, остальные (25,66%) – от 6 до 10 лет. 76,11% наблюдаемых имели среднетяжелый вариант заболевания, легкая АБА диагностирована у 10,62%, тяжелая – у 13,27%.

Давность заболевания в 57,53% случаев не превышала 2 лет, в 20,35% составила от 3 до 5 лет, в 22,12% – от начала заболевания прошло более 5 лет. Анализ факторов, связанных с риском возникновения заболевания и, возможно, определяющих его исход, подтвердил значимость наследственной предрасположенности к аллергическим заболеваниям (53,98%), сенсибилизации дыхательных путей аллергенами домашней пыли

(39,82%), библиотечной пыли (46,90%), эпидермальными аллергенами (42,48%). Нередко документированной причиной астмы являлась поливалентная аллергия.

Наиболее часто встречающимся нарушением функции внешнего дыхания у детей с АБА была обструктивная вентиляционная недостаточность, признаки которой у значительного числа больных сохранялись и при клинической ремиссии. Острый период астмы характеризовался значительным замедлением (по сравнению с контролем) мукоцилиарного транспорта ( $29,56 \pm 1,21$  и  $10,06 \pm 0,57$  мин соответственно). В фазу ремиссии скорость движения ресничек мерцательного эпителия у пациентов с АБА оставалась в 1,6 раза ниже, чем у здоровых детей.

Анализ данных исследования объема легочного влаговыведения у больных детей показал, что респираторная влагопотеря у них снижалась, составив  $0,079 \pm 0,005$  мл/мин в периоде обострения и  $0,11 \pm 0,005$  мл/мин в фазу ремиссии. Особенно выраженным уменьшение объема КВВ в единицу времени было в фазу приступа у больных с тяжелым вариантом заболевания ( $0,068 \pm 0,003$  мл/мин) и с давностью патологического процесса 5 и более лет ( $0,075 \pm 0,004$  мл/мин). Аналогичный показатель у здоровых детей соответствует  $0,14 \pm 0,008$  мл/мин.

При исследовании фосфолипидного спектра конденсата выдыхаемого воздуха и сыворотки крови верифицирована его зависимость от фазы патологического процесса (табл. 1, 2).

Наибольшие колебания выявлены в показателях концентрации фосфатидилхолина (ФХ) – основного структурного компонента поверхностно-активной выстилки легких, минимальное содержание которого отмечалось у больных в периоде обострения в КВВ и сыворотке крови. В дальнейшем удельный вес ФХ увеличивался, не достигая, однако, уровня здоровых.

Концентрации фосфатидилэтаноламина (ФЭА) и сфингомиелина (СМ) в острую фазу АБА, наоборот, нарастали в сравнении с контролем. В периоде клинической ремиссии достоверное увеличение доли этих фракций сохранялось.

Взаимосвязанные и разнонаправленные отклонения в фосфолипидном спектре сыворотки крови и КВВ отражают, по всей видимости, активацию альтернативного синтеза ФХ (трехступенчатое метилирование ФЭА либо ацетилирование лизофосфатидилхолина). При этом наряду с ФХ синтезируются и другие фосфолипидные фракции сурфактанта (фосфатидилсерин и фосфатидные кислоты).

**Таблица 1.** Фосфолипидный спектр (%) конденсата выдыхаемого воздуха у здоровых детей и больных бронхиальной астмой в различные периоды патологического процесса

Фракции фосфолипидов	У здоровых детей (n = 12)	У детей с АБА	
		При обострении (n = 113)	При ремиссии (n = 113)
Лизофосфатидилхолин	6,56 ± 0,58	6,90 ± 0,67	5,28 ± 0,72
Фосфатидилсерин	Отсутствует	4,68 ± 0,68	4,19 ± 0,77
Сфингомиелин	4,95 ± 0,87	13,40 ± 0,87**	6,71 ± 0,96
Фосфатидилхолин	77,67 ± 2,60	56,06 ± 2,00**	63,30 ± 1,08*
Фосфатидилэтаноламин	10,37 ± 2,18	17,07 ± 1,18*	15,99 ± 2,31*
Фосфатидные кислоты	Отсутствует	2,16 ± 0,59**	6,22 ± 0,78

Примечания: \* – достоверность различий показателей групп больных и контроля ( $p < 0,05$ );

\*\* – достоверность различий показателей групп больных при обострении и ремиссии БА ( $p < 0,05$ ).

**Таблица 2.** Фосфолипидный спектр (%) сыворотки крови у здоровых детей и больных бронхиальной астмой в различные периоды патологического процесса

Фракции фосфолипидов	У здоровых детей (n = 12)	У детей с АБА	
		При обострении (n = 113)	При ремиссии (n = 113)
Лизофосфатидилхолин	7,32 ± 1,19	6,07 ± 0,63**	3,70 ± 0,82*
Фосфатидилсерин	4,50 ± 1,30	3,22 ± 0,43	4,47 ± 0,59
Сфингомиелин	6,05 ± 0,63	10,34 ± 2,04* **	7,20 ± 0,59
Фосфатидилхолин	73,73 ± 3,16	62,73 ± 1,31* **	67,96 ± 2,15
Фосфатидилэтаноламин	12,54 ± 1,87	14,35 ± 0,84	12,23 ± 1,54

Примечания: \* – достоверность различий показателей групп больных и контроля ( $p < 0,05$ );

\*\* – достоверность различий показателей групп больных при обострении и ремиссии БА ( $p < 0,05$ ).

**Таблица 3.** Фосфолипидный спектр (%) конденсата выдыхаемого воздуха у больных бронхиальной астмой в зависимости от степени тяжести патологического процесса

Фракции фосфолипидов	Периоды бронхиальной астмы					
	Обострение (n = 113)			Ремиссия (n = 113)		
	Легкая БА	Средняя БА	Тяжелая БА	Легкая БА	Средняя БА	Тяжелая БА
Лизофосфатидилхолин	5,23 ± 0,56	7,73 ± 0,45	6,31 ± 0,60	4,77 ± 0,40	5,61 ± 0,42	6,82 ± 0,77
Фосфатидилсерин	5,34 ± 0,50	4,44 ± 0,23	4,84 ± 0,54	3,51 ± 0,14	4,61 ± 0,32	5,29 ± 0,10
Сфингомиелин	10,89 ± 0,61	11,26 ± 0,51	13,63 ± 1,82*	8,04 ± 1,17	7,92 ± 0,31	12,88 ± 1,22***
Фосфатидилхолин	59,36 ± 1,09	58,03 ± 1,32	54,94 ± 1,47***	66,40 ± 1,29	62,54 ± 0,34	58,19 ± 1,06***
Фосфатидилэтаноламин	18,64 ± 1,06	18,40 ± 1,16	16,82 ± 0,46	16,71 ± 1,04	18,41 ± 0,55	17,46 ± 0,87

Примечания: \* – достоверность различий показателей групп больных легкой и тяжелой БА ( $p < 0,05$ );

\*\* – достоверность различий показателей групп больных средней и тяжелой БА ( $p < 0,05$ ).

Анализ корреляционных взаимосвязей между идентичными фосфолипидными фракциями КВВ и сыворотки крови позволил предположить, что непосредственное использование в образовании сурфактанта готовых фосфолипидных компонентов, поступающих из сыворотки крови, по-видимому, возможно лишь у детей в периоде ремиссии АБА, так как в острую фазу заболевания статистически значимых связей между идентичными фосфолипидными компонентами изучаемых биологических сред не выявлено. У детей с АБА в периоде обострения, вероятно, потребность в фосфолипидных фракциях превышает возможность их получения из сыворотки крови. При этом начинают потребляться фосфолипиды, не обладающие поверхностно-активными свойствами, а также включаются альтернативные пути синтеза ФХ в легочной ткани.

Характер изменений фосфолипидного спектра КВВ и сыворотки у детей с АБА, помимо фазы патологического процесса, детерминирован особенностями его течения (табл. 3). Уровень ФХ был достоверно ниже при тяжелом варианте заболевания в сравнении с таковым при легком и среднетяжелом, как в острую фазу, так и при клинической ремиссии, что связано, по-видимому, с непосредственным действием эндо- и экзогенных неблагоприятных факторов внешней среды на альвеолярный сурфактантный комплекс, повышенным расходом сурфактанта в связи с активацией некоторых его функций и недостаточным его синтезом. При нарастании тяжести воспалительного процесса параллельно снижению концентрации ФХ увеличивалось содержание СМ, состоящего, в основном, из насыщенных жирных кислот и определяющего поверхностную активность легочного сурфактанта.

Отмечено также, что в периоде обострения при увеличении давности заболевания концентрация ФХ возрастала, достигая максимума у детей с длительностью астмы 5 и более лет ( $60,32 \pm 1,90$  против  $56,94 \pm 1,79\%$  у детей, диагноз которым поставлен 3–4 года назад). Это, по нашему мнению, обусловлено избыточным вымыванием отработанного сурфактанта на фоне гипервентиляционного и обструктивного синдромов. Нельзя исключить, что увеличение удельного веса ФХ у больных этой группы может быть вызвано включением дополнительного пути его синтеза путем метилирования ФЭА. Об этом косвенно свидетельствует достоверное снижение концентрации ФЭА в конденсате с увеличением срока болезни ( $15,25 \pm 0,50\%$  при давности заболевания 5 и более лет и  $19,15 \pm 0,46\%$  у детей с меньшей длительностью болезни), выявленное как в остром периоде, так и в фазу ремиссии. Количественное

увеличение других фосфолипидных фракций отражает, вероятно, активацию компенсаторно-приспособительных механизмов, направленных на поддержание определенного уровня ФХ.

Липидный состав сыворотки крови также претерпевал фазовые изменения, зависящие от периода заболевания. Так, период приступа характеризовался снижением в 2 раза концентрации триглицеридов и повышением содержания эфиров холестерина. Количество фракций общих фосфолипидов в эту фазу патологического процесса достоверно не отличалось от уровня у здоровых. В последующих периодах указанные изменения уровня триглицеридов сохранялись, а концентрация фосфолипидов сыворотки крови увеличивалась почти в 2 раза по сравнению с таковой у детей контрольной группы. Выявленные отклонения связаны, по-видимому, с энергетическим обеспечением метаболизма сурфактантной системы легких в условиях гипоксии и с участием в восполнении расходуемого легочного сурфактанта.

Резюмируя данные об изменениях фосфолипидного состава КВВ и сыворотки крови при бронхиальной астме у детей, можно предположить, что:

- выявленная перестройка пластических функций липидного метаболизма легочного сурфактанта соответствует течению патологического процесса в бронхиальном дереве, отражая тем самым фазность развития данного заболевания;
- выраженность и динамика нарушений фосфолипидных компонентов поверхностно-активной выстилки легких находится в зависимости от особенностей течения АБА – кратности и длительности обострений, давности заболевания;
- отчетливая перестройка поверхностно-активных фосфолипидов у больных АБА подтверждает, что указанные изменения составляют один из существенных патогенетических механизмов возникновения и рецидивирования воспалительного процесса в бронхиальном дереве.

Результаты проведенного корреляционного анализа выявили наличие многообразных функциональных взаимосвязей между изменениями липидного обмена и нарушением функции внешнего дыхания, мукоцилиарного транспорта и респираторной влагопотери у детей с АБА, количество, выраженность и направленность изменений которых зависят от фазы патологического процесса.

Снижение вентиляционных и скоростных показателей на всех уровнях респираторного тракта сопровождалось угнетением функциональной активности легочного сурфактанта, о чем свидетельствовали сильные и средние положительные взаимосвязи концентрации ФХ с показателями

жизненной емкости легких, форсированной жизненной емкости легких, ОФВ1, МОС25-75.

Сопоставление отдельных фосфолипидных компонентов КВВ с амплитудой суточного тонуса бронхов показало наличие отрицательных корреляций с содержанием ФХ и положительных – с уровнем лизофосфатидилхолина и ФЭА. Выявлены положительные зависимости между концентрацией лизофосфатидилхолина, фосфатидилсерина, СМ, общих фосфолипидов и мукоцилиарным клиренсом. Уменьшение объема респираторного влаговыведения в острую фазу заболевания сопровождалось увеличением содержания лизофосфатидилсерина, фосфатидилсерина, ФЭА и снижением концентрации основного фосфолипида легочного сурфактанта – ФХ.

Выявленное нарушение в сурфактантной системе легких, вероятно, является значимым патогенетическим механизмом, обуславливающим появление или усугубление разнообразной клинико-функциональной симптоматики, проявляющейся не только снижением легочных объемов и скоростных параметров, но и патологическими характеристиками бронхиальной проходимости на всех уровнях экспираторной кривой, циркадианного тонуса бронхов, цилиарной активности и влаговыведительной функции легких.

По мере выздоровления постепенное восстановление поверхностной активности фосфолипидов легочного сурфактанта сопровождалось уменьшением, а иногда и исчезновением основных признаков нарушений легочной вентиляции, скоростных показателей, циркадианной организации бронхиальной проходимости, мукоцилиарного транспорта и респираторного влаговыведения.

Итак, нами показано, что формирование БА сопровождается сопряженными изменениями респираторной активности легких, отклонениями липидных, фосфолипидных параметров КВВ и сыворотки крови, косвенно свидетельствующих об участии в патогенетических механизмах данного заболевания сурфактантной системы легких. Результаты этих исследований позволили обосновать включение в комплексную терапию БА у детей препаратов, обладающих сурфактантпротективными свойствами.

Изучено протективное действие лазолвана на свойства легочного сурфактанта у детей с АБА. Показанием к клинической апробации препарата был период неполной ремиссии заболевания.

Выделены 2 группы больных. Первую составили дети с легкой и среднетяжелой БА, которые наряду с базисной терапией получали лазолван внутрь (1,5 мг/кг/сут за 3 приема) в течение 1 месяца (10 человек). Во вторую включены больные, получавшие только базисную терапию (91 ребенок).

Клинико-функциональные обследования и поверхностно-активные свойства легочного сурфактанта оценивали трижды – до лечения, спустя 2 недели и 1 месяц от начала лечения.

На фоне проводимого комплексного лечения с использованием лазолвана постепенно исчезали признаки бронхообструктивного синдрома, улучшалась перкуторная и аускультативная картина над легкими, уменьшались одышка, кашель, количество отделяемой мокроты, облегчалось ее откашливание. Также улучшались функциональные параметры респираторной и метаболической активности легких.

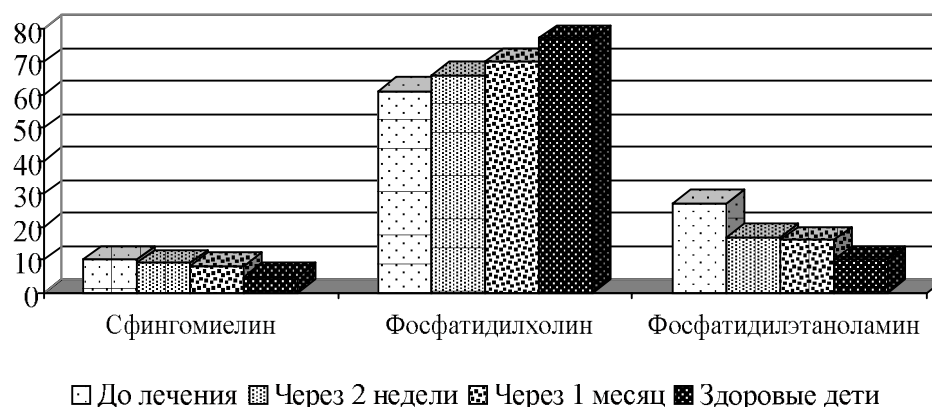
При мониторинге бронхиальной проходимости по параметрам максимальной объемной скорости выдоха установлено, что спустя 2 недели после сурфактантпротективной терапии амплитуда суточного ритма тонуса бронхов снизилась с  $27,80 \pm 4,77$  до  $18,27 \pm 2,22\%$ .

В группе больных, дополнительно получавших лазолван, регистрировалось существенное улучшение основных показателей функции внешнего дыхания, мукоцилиарного клиренса и легочного влаговыведения спустя 2 недели от начала терапии. В этой группе больных спустя 1 месяц от начала сурфактантпротективной коррекции происходит выравнивание газообменной и нереспираторной функции легких, чего не было выявлено у детей второй группы.

Результаты проведенной клинической апробации показали, что медикаментозная коррекция изменений фосфолипидных компонентов системы сурфактанта оказалась достаточно эффективной (рис.). Через 2 недели от начала применения лазолвана отмечалось увеличение концентрации ФХ в КВВ и сыворотке крови при одновременном существенном снижении содержания СМ и ФЭА. Спустя 1 месяц от начала лечения данным препаратом уровень основного структурного компонента легочного сурфактанта повысился и достоверно не отличался от уровня здоровых.

## ВЫВОДЫ

Проведенные нами исследования позволили установить патогенетическую значимость количественных изменений показателей фосфолипидного спектра сурфактантной системы легких у больных атопической бронхиальной астмой и предложить метод патогенетической сурфактантпротективной коррекции выявленных нарушений. Результаты клинической апробации лазолвана свидетельствуют о том, что включение его в комплекс реабилитации обеспечивает выраженное терапевтическое действие и способствует более стойкой клинической ремиссии.



**Рис.** Показатели фосфолипидного спектра (%) конденсата выдыхаемого воздуха у больных бронхиальной астмой на фоне применения лазолвана

## ЛИТЕРАТУРА

1. Березовский В. А., Горчаков В. Ю., Богомолец Е. О. Респираторная влажпотеря и возможные пути ее регуляции // Физиол. журн. – 1989. – Т. 35, № 4. – С. 19–23.
2. Вотякова О. И. Изменения сурфактантной системы легких и организационно-методические принципы профилактики и реабилитации при рецидивирующем бронхите у детей : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Иваново, 1993.
3. Ларюшкина Р. М. Сурфактантная система легких при рецидивирующем бронхите у детей (патогенетические механизмы, диагностика, прогнозирование и коррекция ее отклонений) : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Иваново, 1997.
4. Сидоренко Г. И., Зборовский Э. И., Левина Д. И. Атравматический метод исследования поверхностно-активных свойств легкого : метод. рекомендации. – Минск, 1981.
5. Покровская Е. А., Каргаполов А. В. Модификация метода тонкослойной хроматографии фосфолипидов // Лаб. дело. – 1972. – № 6. – С. 337–341.
6. Власова А. С. Применение лекарственных веществ на основе крахмально-агарового геля в диагностике заболеваний легких : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Иваново, 1991.
7. Яковлева О. А., Кучук А. П., Баяк Ю. Ю., Зубко Е. В. Значение конденсата выдыхаемого воздуха в оценке влажовыделительной функции легких // Врач. дело. – 1987. – № 10. – С. 91–92.

Поступила 18.12.2009 г.

---

## Обзор литературы

---

### СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЖЕНСКОГО БЕСПЛОДИЯ

Лялина Е.А.\*<sup>1</sup>, кандидат медицинских наук,  
Баранов Ш.Б.<sup>2</sup>, кандидат медицинских наук,  
Керимкулова Н.В.<sup>1</sup>, кандидат медицинских наук

<sup>1</sup> Кафедра акушерства, гинекологии и неонатологии педиатрического факультета ГОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия Росздрава», 153012, г. Иваново, Ф. Энгельса, 8

<sup>2</sup> Кафедра акушерства и гинекологии ФДППО ГОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия Росздрава»

**РЕЗЮМЕ** Приводятся современные данные о причинах женского бесплодия, его формах и видах, рассмотрены основные заболевания, приводящие к бесплодию, и способы их лечения. Описан стандартизированный алгоритм диагностики, позволяющий в течение нескольких месяцев установить причину нарушения репродуктивной функции и в оптимальные сроки с учетом особенностей патологии провести терапевтические мероприятия.

**Ключевые слова:** бесплодие, причины, диагностика, лечение, экстракорпоральное оплодотворение.

\* Ответственный за переписку (*corresponding author*): тел.: 8-910-983-85-93

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) определяет бесплодие как неспособность зачать на протяжении более 12 месяцев при наличии половых сношений и отсутствии контрацепции. Это определение удобно для практических целей и выбора тактики ведения. Частота случаев бесплодия составляет 10–15%. В отдельных регионах России этот показатель приближается к 20% – уровню, определяемому как критический и отрицательно влияющий на демографические показатели. В связи с этим проблема своевременной диагностики и лечения бесплодия приобрела в России большую социально-демографическую значимость [3, 5, 6].

Принято считать, что без применения контрацептивов при ведении регулярной (два-три раза в неделю) половой жизни беременность наступает в течение 1 года у 75% супружеских пар.

Прежде чем говорить о бесплодии, необходимо напомнить о фертильности. Фертильность – одна из главных составляющих репродуктивной системы женщины, определяющая возможность зачатия ребенка и свидетельствующая о сохранности овуляторной функции женщины. Принято рассчитывать фертильную фазу в 6–8 дней с 10 дня при 28-дневном менструальном цикле. Абсолютная стерильность начинается через 48 часов после овуляции и продолжается до конца менструации.

В 34,2–38,7% случаев бесплодие связано с нарушением репродуктивной функции обоих супругов, в 44,4–52,7% – только женщин и в 6,4–19,3% – только мужчин [3, 5].

ВОЗ выделяет 22 причины женского бесплодия. Среди них преобладают следующие: эндокринные расстройства (30%), трубно-перитонеальный фактор (36–45%), эндометриоз (3,5–14%), им-

---

Lyalina E.A., Baranov Sh.B., Kerimkulova N.V.

#### CURRENT POSSIBILITIES OF DIAGNOSIS AND TREATMENT FOR FEMALE INFERTILITY

**ABSTRACT** Current data are adduced concerning the causes of female infertility, its forms and kinds. Basic diseases resulting in sterility and their treatment methods are introduced. Standardized algorithm of diagnosis is described which allows to find out the cause of reproductive function disorder within several months and to carry out therapeutic measures with regard to pathology peculiarities in optimal period of time.

**Key words:** infertility, causes, diagnosis, treatment, extracorporeal fertilization.

мунологические нарушения (до 20%), патология шейки матки (5%) [2, 3].

С увеличением возраста пациенток и длительности лечения эффективность восстановления репродуктивной функции значительно снижается. Так, если у женщин до 25 лет при длительности лечения бесплодия менее 3 лет частота наступления беременности приближается к 50%, то у женщин старше 35 лет, длительно лечившихся по поводу бесплодия, она составляет лишь 15–20%.

Термин *первичное бесплодие* используют в тех случаях, когда у пары ранее не происходило зачатия, а термин *вторичное бесплодие* – когда зачатие происходило в прошлом, но в настоящее время беременность не наступает.

*Трубно-перитонеальные факторы бесплодия.* Принято выделять две основные формы трубного бесплодия: органические поражения и функциональные нарушения маточных труб.

*Органические поражения* сопровождаются непроходимостью маточных труб. Причинами анатомических нарушений могут быть: воспалительные заболевания (инфекции, передающиеся половым путем, перитонит, аппендицит), перенесенные оперативные вмешательства на внутренних половых органах, послеродовые осложнения, эндометриоз и др.

*К нарушению функции маточных труб* приводят многочисленные факторы: нарушение синтеза стероидных гормонов, простагландинов, функции надпочечников (глюкокортикоидной и симпатoadреналовой), метаболизма простагландинов (увеличение содержания простаглицлина и тромбосана  $A_2$ ), стрессы.

Например, у 54% женщин трубная беременность наступает на фоне различных гормональных дисфункций, причем у 40% из них выявляется надпочечниковая гиперандрогения [3, 17].

*Эндометриоз* – доброкачественное заболевание, обычно развивающееся у женщин репродуктивного возраста. Эндометриоз представляет собой патологический процесс, характеризующийся образованием эктопических очагов функционирующей ткани эндометрия (железы и стромы). В первую очередь поражаются органы малого таза: яичники, маточные трубы, крестцово-маточные связки, ректосигмоидальный отдел толстой кишки.

У 30–40% женщин с эндометриозом диагностируется бесплодие. Эндометриоз как причина бесплодия в 15–20% случаев обнаруживается с помощью лапароскопии. Причиной бесплодия при эндометриозе считают токсическое действие перитонеальной жидкости на гаметы и эмбрион, а также наличие спаечного процесса в малом тазу,

синдром лютеинизации неовулировавшего фолликула [3, 16, 17, 27].

*Эндокринные формы женского бесплодия определяются прежде всего нарушениями овуляции.* Частота их колеблется от 14 до 40%. Различают следующие клинические формы: аменорея (первичная и вторичная); олигоменорея; синдром хронической ановуляции (при различных нейроэндокринных синдромах); недостаточность лютеиновой фазы; яичниковая и/или надпочечниковая гиперандрогения [5].

Больных с первичной аменореей следует рассматривать отдельно от остальных женщин, страдающих бесплодием. У большинства пациентов выявляется *дисгенезия гонад* (синдром Шерешевского – Тернера, чистые и смешанные формы), а также *нарушения работы гипоталамо-гипофизарной системы* (пангипопитуитаризм, гипогонадотропный гипогонадизм, синдром Лоренса – Муна – Бидля и т.д.) [6, 14, 25, 26].

Обычными причинами отсутствия овуляции у больных с вторичной аменореей или олигоменореей являются нарушения функции гипоталамуса: изменение массы тела (метаболический синдром, ожирение, нервная анорексия); прием медикаментозных препаратов (гормональные, транквилизаторы и т.п.) или расстройства психологического характера (семейные или служебные проблемы, путешествия, занятия спортом и т.д.).

Типичными синдромами, объединяющими такие симптомы, как бесплодие, аменорея, олигоменорея и ановуляция, являются синдром поликистозных яичников, постпубертатная форма адреногенитального синдрома, различные формы гиперпролактинемии, гиперандрогении, послеродовой нейроэндокринный и другие синдромы [4, 13, 23, 25].

*Синдром лютеинизации неовулировавшего фолликула (ЛНФ)* – преждевременная лютеинизация преовуляторного фолликула без овуляции, характеризующаяся циклическими изменениями секреции прогестерона и несколько запоздалой секреторной трансформацией эндометрия. Отмечена высокая взаимозависимость между повышенным содержанием тестостерона, кортизола, высокой частотой выявления эндометриоза яичников, лютеинизацией неовулировавшего фолликула и гирсутизмом.

Функциональная *гиперпролактинемия* приводит к нарушению овуляторного процесса (ановуляции), развивается под влиянием высоких концентраций пролактина и влияет на секрецию и высвобождение гонадотропинов, а также стероидогенез в яичниках.



Пролактин (лактогенный гормон) в эволюционном плане является древнейшим гормоном гипофиза, обеспечивающим сохранение рода, близким по биологическим свойствам с гормоном роста. Синтез и секреция пролактина осуществляются лактотрофами заднебокового аденогипофиза, которые составляют около 20% клеточной популяции гипофизарных клеток.

Подобно гормону роста, пролактин находится под непосредственным гипоталамическим контролем и не регулируется по механизму прямой обратной связи. Гипоталамо-гипофизарная система оказывает как тормозящее, так и стимулирующее влияние на секрецию пролактина.

Пролактин выделяется в виде импульсов различной амплитуды. Наиболее высокая концентрация пролактина в плазме наблюдается во время сна как у взрослых, так и у детей обоего пола в препубертатном и пубертатном периодах.

**Шеечный фактор.** Шейка матки – первое существенное препятствие на пути продвижения сперматозоидов. Обычно сперматозоиды проходят через цервикальный канал и обнаруживаются в маточной трубе уже через 5 минут после попадания в шейку матки.

Многие патологические изменения шейки матки или шеечной слизи могут приводить к нарушению фертильности: аномалии положения шейки матки, хронический эндоцервицит, предшествующее оперативное вмешательство на шейке матки (конизация, электрокриокоагуляция), следствием чего становится сужение цервикального канала или уменьшение образования шеечной слизи.

**Иммунологические факторы.** Иммунные формы бесплодия обусловлены в основном образованием антиспермальных антител, которые возникают как у мужчин, так и у женщин. Основной реакцией антиспермального иммунитета является образование антител в шейке матки, реже – в эндометрии и маточных трубах. Шейка матки является основным звеном так называемого локального иммунитета. В ней образуются иммуноглобулины класса А, кроме того, иммуноглобулины классов А, J, М абсорбируются из плазмы. Антитела к спермальным антигенам обладают преципитирующими, агглютинирующими, иммуномобилизирующими свойствами.

Наиболее часто для лечения этой формы бесплодия используется *внутриматочное осеменение спермой супруга* – эффективность метода составляет до 40%.

Для клинической практики особенно важна разработка *стандартизированных алгоритмов*, позволяющих в течение нескольких месяцев ус-

тановить причину нарушения репродуктивной функции и в оптимальные сроки с учетом особенностей патологии провести терапевтические мероприятия.

Основная роль в быстром и правильном установлении причин бесплодия принадлежит амбулаторно-поликлиническому звену. Врач должен в максимально короткий срок с использованием наиболее информативных методов диагностики определить причину отсутствия беременности и в случае необходимости направить пациентов на этап специализированной помощи. Восстановление фертильности должно быть строго последовательно, детерминировано по времени и включать оценку состояния репродуктивной функции, диагностику причин бесплодия и проведение лечения [5, 19].

**Первый этап обследования.** При первичном обращении супружеской пары по поводу бесплодия оптимально обследование репродуктивной системы одновременно у обоих супругов с целью своевременной диагностики как женского или мужского бесплодия, так и сочетанных его форм.

Внимательно изучают анамнез, семейный анамнез. При клиническом обследовании определяют тип телосложения, наличие стигм хромосомных болезней, весоростовой показатель (индекс Брея), соотношение окружностей талии и бедер, распределение подкожной жировой клетчатки, наличие стрий, пигментации, гирсутизм, число (шкала Ферримана – Голвея) и развитие молочных желез (шкала Таннера), наличие и характер выделений из сосков. Гинекологическое обследование позволяет выявить анатомические особенности и органические изменения репродуктивных органов, при этом следует учитывать фазы менструального цикла. Оценивают состояние наружных половых органов, влагалища, шейки матки, придатков, ее размер и форму, консистенцию, подвижность, болезненность, свойства цервикальной слизи.

На этом этапе определяют функциональное состояние репродуктивной системы с оценкой сохранности овуляторной функции и функции желтого тела. Для этого используют тесты функциональной диагностики и данные ультразвукового мониторинга фолликулогенеза. Для подтверждения овуляции применяют тест «КлиаПлан», с помощью которого можно зафиксировать максимальный уровень лютеинизирующего гормона в моче за 24–36 часов до овуляции (положительный результат).

Необходимо определение гормонального профиля. В раннюю фолликулярную фазу, на 3–5-й день менструального цикла, измеряют уровни

фолликулостимулирующего, лютеинизирующего, соматотропного гормонов, пролактина, эстрадиола, тестостерона, дегидроэпандростерона сульфата, тиреотропного гормона, гормонов щитовидной железы (трийодтиронина, тироксина), в лютеиновую фазу цикла (на 19–21-й день) – содержание прогестерона [5, 9, 23].

Обязательным является обследование женщин с бесплодием на наличие *воспалительных инфекционных заболеваний*, так как они являются одной из основных причин нарушения репродуктивной функции.

Ультразвуковое исследование органов малого таза с доплерометрией при обследовании пациенток с нарушением репродуктивной функции проводят в динамике менструального цикла. Оно дает возможность определить состояние эндометрия, миометрия, яичников, кровотока в артериях и венах малого таза, диагностировать пороки развития, новообразования и другую патологию.

Для оценки состояния маточных труб возможно применение гистеросальпингографии и эхогистеросальпингоскопии, бактериологических исследований, кольпоскопии, лапароскопии, микробиопсии маточных труб.

Рентгенография черепа и турецкого седла имеет целью диагностику нейроэндокринных заболеваний и выявление объемных образований гипофиза.

По показаниям проводят ультразвуковое исследование молочных желез и маммографию. Ультразвуковое исследование щитовидной железы, позволяющее оценить ее анатомические особенности и структуру, показано пациенткам с нарушением менструального цикла и изменениями уровня гормонов щитовидной железы.

Исследование качества цервикальной слизи проводится на основании определения pH бактериального посева (норма – pH 8,0) и с помощью посткоитального теста. Посткоитальное исследование (проба Шуварского – Симса – Хунера) – определение количества подвижных сперматозоидов в шейечной слизи через 2,5–3 часа после коитуса, произошедшего за 1–2 дня до предполагаемой овуляции после трехдневного полового воздержания. Положительным тест считается при наличии более 7 подвижных сперматозоидов в поле зрения (при 400-кратном увеличении) [3, 19].

По показаниям проводят консультации терапевта, эндокринолога, психотерапевта.

*На втором этапе* применяются эндоскопические методы обследования (лапароскопия, гистероскопия) вкупе с патоморфологическим исследованием. Это одновременно методы диагностики и

первый патогенетически обоснованный этап лечения женского бесплодия. С помощью эндоскопических технологий можно проводить коррекцию изменений органов малого таза.

*Лечение* женского бесплодия проводят с учетом выявленной причины. В случаях установления эндокринных форм бесплодия необходима гормональная коррекция препаратами прогестеронового ряда. Предпочтение отдают природному прогестерону, который наиболее полно и физиологично воспроизводит эффекты эндогенного прогестерона. Недостаточность лютеиновой фазы корректируют вне зависимости от типа нарушения и с учетом назначения лекарственных средств, устраняющих основную причину эндокринного бесплодия. При гиперпролактинемии используют препараты, снижающие уровень пролактина: бромокриптин, хинаголид, каберголин, достинекс [4, 8, 9, 11, 16].

С целью устранения трубно-перитонеального фактора бесплодия перспективна оперативная лапароскопия, при которой возможно восстановление проходимости маточных труб [1, 3, 11, 13, 15, 21].

При эндометриозе применение современных технологий (термокоагуляция участков эндометриозной гетеротопии) с последующей гормонотерапией агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона повышает эффективность лечения на 50% [1, 10, 12, 13, 17, 20, 22, 24, 25].

При наличии иммунологических факторов бесплодия используют искусственную инсеминацию спермой мужа или донора. Эффективность метода достигает 40%.

Исторически новое направление в лечении бесплодия – экстракорпоральное оплодотворение и перенос эмбрионов в полость матки (ЭКО и ПЭ), которое возникло в 1978 г. в Англии. Частота наступления беременности после ЭКО, по данным Всемирного регистра, составляет около 20%, а в некоторых странах превышает 30% [2, 26–29, 31–33].

В последние годы перечень показаний к применению метода ЭКО и ПЭ расширяется и включает бесплодие, не поддающееся терапии, и бесплодие, вероятность преодоления которого с помощью ЭКО выше, чем при использовании других методов. При отсутствии противопоказаний ЭКО можно проводить по желанию супружеской пары или женщины, не состоящей в браке, при любой форме бесплодия.

Фундаментальные исследования на молекулярном и генетическом уровне, позволяющие выявить тонкие механизмы процессов фолликулогенеза,

овуляции, сперматогенеза, оплодотворения, индкации и имплантации яйцеклетки, патологического течения беременности; дальнейшая разработка новых медицинских технологий (методы вспомогательной репродукции, новые препараты и схемы стимуляции овуляции, модификация эндоскопических операций, внедрение в акушерско-гинекологическую практику экстракорпоральных методов – плазмафереза, плазмодифльтрации,

иммуносорбции, методов фотомодификации крови, редукции плодов при многоплодной беременности), которые будут осуществляться как на базе фундаментальных биологических исследований в области репродукции, так и на основе развития медицинской техники; совершенствование методов организации лечебного процесса – все это перспективные направления борьбы с бесплодием [3, 5–7, 30, 34, 35].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Кулаков В. И., Адамян Л. В., Киселев С. И. Диагностическая и хирургическая лапароскопия в гинекологии : метод. рекомендация. – М., 1997. – 51 с.
2. Кулаков В. И., Леонов Б. В. Экстракорпоральное оплодотворение и основные направления в лечении женского и мужского бесплодия : рук-во для врачей. – М. : Мед. информ. агентство, 2000. – 782 с.
3. Лечение женского и мужского бесплодия. Вспомогательные репродуктивные технологии / под ред. В. И. Кулакова, Б. В. Леонова, Л. Н. Кузьмичева. – М. : Мед. информ. агентство, 2005. – 592 с.
4. Назаренко Т. А. Синдром поликистозных яичников. – М., 2005. – 207 с.
5. Практическая гинекология : клин. лекции / под ред. В. И. Кулакова, В. Н. Прилепской. – М. : МЕДпресс-информ, 2001. – 720 с.
6. Сметник В. П., Тумилович Л. Г. Неоперативная гинекология : рук-во для врачей. – М. : Мед. информ. агентство, 2002. – 591 с.
7. Lord J. M., Flight I. H. K., Norman R. J. Insulin-sensitising drugs (metformin, troglitazone, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for polycystic ovary syndrome (Cochrane Review) // Ibid.
8. Navot D. Severe ovarian hyperstimulation syndrome // Text Book of Assisted Reproductive Techniques: Laboratory and Clinical Perspectives / D. K. Gardner, A. Weissman, C. M. Howles. – London, 2001. – P. 645–654.
9. Hughes E., Collins J., Vandekerckhove P. Clomiphene citrate for unexplained subfertility in women (Cochrane Review) // The Cochrane Library. – Chichester : John Wiley and Sons, 2004. – Issue 2.
10. Hughes E., Collins J., Vandekerckhove P. Clomiphene citrate for ovulation induction in women with oligo-amenorrhoea (Cochrane Review) // The Cochrane Library. – Chichester : John Wiley and Sons, 2004. – Issue 2.
11. Daya S. Follicle-stimulating hormone and human menopausal gonadotropin for ovarian stimulation in assisted reproduction cycles (Cochrane Review) // The Cochrane Library. – Chichester : John Wiley and Sons, 2004. – Issue 2.
12. Hughes E., Collins J., Vandekerckhove P. Gonadotropin-releasing hormone analogue as an adjunct to gonadotropin therapy for clomipheneresistant polycystic ovarian syndrome (Cochrane Review) // The Cochrane Library. – Chichester : John Wiley and Sons, 2004. – Issue 2.
13. Gonadotrophin therapy for ovulation induction in subfertility associated with polycystic ovary syndrome (Cochrane Review) / D. Nugent [et al.] // The Cochrane Library. – Chichester : John Wiley and Sons, 2004. – Issue 2.
14. Human menopausal gonadotropin versus recombinant follicle stimulation hormone for ovarian stimulation in assisted reproductive cycles (Cochrane Review) / M. Van Wely, L. G. Westergaard, P. M. M. Bossuyt, F. Van der Veen // The Cochrane Library. – Chichester : John Wiley and Sons, 2004. – Issue 2.
15. Hughes E., Collins J., Vandekerckhove P. Ovulation induction with urinary follicle stimulating hormone versus human menopausal gonadotropin for clomiphene-resistant polycystic ovary syndrome (Cochrane Review) // The Cochrane Library. – Chichester : John Wiley and Sons, 2004. – Issue 2.
16. Bayram N., van Wely M., van der Veen F. Pulsatile gonadotrophin releasing hormone for ovulation induction in subfertility associated with polycystic ovary syndrome (Cochrane Review) // The Cochrane Library. – Chichester : John Wiley and Sons, 2004. – Issue 2.
17. Daya S., Gunby J. Recombinant versus urinary follicle stimulating hormone for ovarian stimulation in assisted reproduction cycles (Cochrane Review) // The Cochrane Library. – Chichester : John Wiley and Sons, 2004. – Issue 2.
18. Optimization of HRT protocol in an oocyte donation programme / C. Caligara [et al.] // Hum. Reprod. – 2003. – Vol. 18, № 1. – P. 123–124.
19. Pritts E. A., Atwood A. K. Luteal phase support in infertility treatment: a meta-analysis of the randomized trials // Ibid. – 2002. – Vol. 17, № 9. – P. 2287–2299.
20. The role of luteal phase support in infertility treatment: a meta-analysis of randomized trials / S. Soliman [et al.] // Fertil. Steril. – 1994. – Vol. 61, № 6. – P. 1068–1076.
21. Clinical, metabolic and endocrine parameters in response to metformin in obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind and placebo-controlled trial / K. H. Chou [et al.] // Horm. Metab. Res. – 2003. – Vol. 35, № 2. – P. 86–91.
22. Use of dexamethasone and clomiphene citrate in the treatment of clomiphene citrate-resistant patients with polycystic ovary syndrome and normal dehydroepiandrosterone sulfate levels: a prospective, double-blind, placebo-controlled trial / M. E. Parsanezhad [et al.] // Fertil. Steril. – 2002. – Vol. 78, № 5. – P. 1001–1004.

23. A long-term treatment with gonadotropin-releasing hormone agonist plus a low-dose oral contraceptive improves the recovery of the ovulatory function in patients with polycystic ovary syndrome / A. D. Genazzani [et al.] // *Fertil. Steril.* – 1997. – Vol. 67, № 3. – P. 463–468.
24. The effect of gonadotropin-releasing hormone agonist on the ovarian response and in vitro fertilization results in polycystic ovarian syndrome: A prospective study / J. Dor [et al.] // *Fertil. Steril.* – 1991. – Vol. 57, № 2. – P. 366–371.
25. Felberbaum R., Diedrich K. Gonadotrophin-releasing hormone: agonists and antagonists // *Manual on Assisted Reproduction.* – Berlin ; Heidelberg ; N.Y. : Springer-Verlag, 2000. – P. 133–164.
26. Healy D. L., Polson D. W., MacLachlan V. Randomized study of buzerelin-HMG treatment in routine IVF patients // *LHRH Analogues in Gynecology.* – The Parthenon Publishing Group, 1990. – P. 43–51.
27. Feldberg D., Goldman G., Ashrenazi J. The impact of high progesterone levels in the follicular phase in vitro fertilization (IVF) cycles: a comparative study // *J. Vitro Fertilization Embryo Transfer.* – 1989. – № 6. – P. 11–14.
28. Diedrich K., Bayer O. Advantages and disadvantages in the use of GnRH analogues in an IVF program // *The proceedings of the 2nd International Symp. on GnRH analogues in Cancer and Hum. Reprod.* – 1990. – № 3. – P. 21–26.
29. Diedrich K., Al-Nazani S., Vander Ven H. Indications for in vitro fertilization and results // *The proceedings of the 2nd International Symp. on GnRH analogues in Cancer and Hum. Reprod.* – 1992. – № 7, suppl. 1. – P. 115–121.
30. Diedrich K., Diedrich C., Santos E. Suppression of the endogenous luteinizing hormone surge by the gonadotropin releasing hormone antagonist Cetrorelix during ovarian stimulation // *The proceedings of the 2nd International Symp. on GnRH analogues in Cancer and Hum. Reprod.* – 1994. – № 9. – P. 214–248.
31. Blankstein J., Quigley M. M. Induction ovulation with gonadotropins // *Clinical Reprod. Endocrin. and Infertility* / ed. P.C. Wang. – 1991. – P. 31–37.
32. Brinsden P., Rainsbury P.A. *Textbook of in vitro fertilization and assisted reproduction.* – The Parthenon Publishing Group, 1992.
33. Sobn S. H., De Cherney A. Management of the non-responsive patients // *Fertil. Steril.* – 1995. – Vol. 51. – P. 369–372.
34. Richard D., Bufalos M.D., Terence Lee C. Polycystic ovary syndrome: pathophysiology and results of vitro fertilization // *Fertil. Steril.* – 1996. – Vol. 65, № 1. – P. 5–11.
35. Morin-Papunen L.C., Koivunen R.M., Ruoronen A. Metformin therapy the menstrual pattern with minimal endocrine and metabolic effect on women with polycystic ovary syndrome // *Fertil. Steril.* – 1998. – Vol. 69, № 4. – P. 691–704.

Поступила 1.11.2009 г.