

Данные литературы свидетельствуют о том, что психогенная составляющая некоторых форм невынашивания имеет решающее значение и тактика ведения таких беременных должна предусматривать обязательное участие психотерапевтов. Однако, признавая важную роль психотерапевтической поддержки во время беременности, большинство исследователей и практических врачей ориентируются только на медикаментозное лечение.

Следует отметить, что современная медицина в России – прежде всего клиническая. Активация внимания медицины и населения на способности организма к саморегуляции, отмечаемая в последние годы, обусловила необходимость применения в женской консультации и среде естественного обитания (домашних условиях) новых для России методов психотерапии. Психотерапия в амбулаторных условиях позволяет раскрыть резервы больных, использовать их для оздоровления, а также предупреждать осложнения беременности.

Малоизученными остаются аспекты адаптации к беременности и связанные с этим психологические факторы репродуктивного риска, влияющие на здоровье матери во время беременности и развитие ребенка в перинатальном периоде. С позиций системного подхода речь идет об адаптивности, трактуемой как тенденции функционирования целеустремленной системы на основе согласованности результатов действий поставленным целям. Кроме того, в настоящее время остаются открытыми вопросы, касающиеся характера адаптивных реакций материнского и плодового организмов в ответ на психотерапевтическое воздействие.

Таким образом, проблема сохранения беременности в значительной степени заключается в личности будущей матери, в системе ее отношений с внешним миром. Становиться очевидным, что психопрофилактическую работу, направленную на предотвращение акушерских осложнений, нужно начинать задолго до

наступления беременности и ориентировать ее на систему отношений и ценностных ориентаций женщины. Значительным средством психопрофилактики здесь может быть психологическая подготовка к беременности и пренатальное воспитание.

Литература

1. Тукаев Р.Д. Механизмы гипноза и гипнотерапии (теоретический анализ и практическое применение в психотерапии психогений и невротоподобных состояний): Дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 1999.
2. Буль П.И. Техника гипноза и внушения: Теория и практика гипнотерапии. СПб., 2001.
3. Гримак Л.П. Моделирование состояний человека в гипнозе. М., 1978.
4. Копыл О.А., Бас Л.Л., Бажева О.В. // Синапс. 1993. № 4. С. 13–34.
5. Боровикова Н.В. // Информатизация правоохранительных систем: Материалы междунар. конф. М., 1997. Ч. 1. С. 72–75.
6. Брутман В.И., Ениколопов С.Н., Панкратова М.С. // Вопросы психологии. 1994. № 5. С. 17–21.
7. Тольц М.С., Оберг Л.Я. Дифференциация отдельных компонентов рождаемости на ранних этапах формирования семьи. Социально-демографические исследования брака, семьи, рождаемости и репродуктивных установок. Ереван, 1983.
8. Дзарасова И.В., Медков В.М. // Семья и дети / Под ред. А.И. Антонова. М., 1982.
9. Гармашева Н.Л., Константинова Н.Н. Введение в перинатальную медицину. М., 1978.
10. Condon J. // The Assessment of Antenatal Emotional Attachment: Development of the Instrument. 1993. № 2. P. 66.
11. Шмурак Ю.И. Пренатальная общность. М., 1993.
12. Иванов В.Н. Психонейрогинекология и акушерство. Харьков, 1964.
13. Васильченко Г.С. Проблемы сексопатологии и бесплодия. Киев, 1973.
14. Вишневский А.Г. Воспроизводство населения и общество. М., 1982.
15. Odan V. Primel Health. London, 1986.

УДК 618.145.-007

ОСОБЕННОСТИ ГОМЕОСТАЗА РОСТОВЫХ ФАКТОРОВ В ПЕРИТОНЕАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ И СЫВОРОТКЕ КРОВИ У ПАЦИЕНТОК С НАРУЖНЫМ ГЕНИТАЛЬНЫМ ЭНДОМЕТРИОЗОМ И БЕСПЛОДИЕМ

© 2006 г. Н.В. Ермолова

The content of epidermal growth factor, vascular endothelial growth, transforming growth factor- β in blood serum and peritoneal fluid of patients with external genital endometriosis and infertility was examined. The high angiogenic potential was found both on systemic and local levels. The analysis of anamnesis, course of disease and types of operations is demonstrated.

Проблема эндометриоза остается актуальной до настоящего времени. Многочисленными исследованиями последних лет доказано, что данный патологический процесс встречается в любом возрасте независимо от этнических и социально-экономических особенностей [1, 2].

Частота данного заболевания у женщин репродуктивного возраста может достигать 10 % в популяции и возрастать до 40–50 % при бесплодии и синдроме тазовых болей [1]. По мнению D. Nealy и соавт., эндо-

метриоз является наследственной патологией, связанной с нарушением ангиогенеза [3].

Имеется значительное число исследований [4–6], показывающих четкую связь формирования эндометриоидного очага с усилением локального ангиогенеза. Известно, что эндометриоидные имплантаты внедряются в хорошо васкуляризованных зонах, в реализации которых существенная роль отводится перитонеальной жидкости (ПЖ), обладающей выраженной ангиогенной активностью [7]. Из компонентов, обна-

руженных в перитонеальной жидкости пациенток с эндометриозом, особое место занимают активированные макрофаги, продуцирующие различные факторы роста, участвующие в имплантации и росте эндометриоидных клеток вне матки [8, 9]. При этом развиваются комплексные нарушения, сопровождающиеся усиленным ангиогенезом, приводящие к образованию самостоятельной ткани. Ретроградный рефлюкс менструальной крови наблюдается у подавляющего большинства женщин (76–90 %), однако эндометриоз развивается, согласно данным статистики, только у 10 % пациенток.

Имеющиеся в научной литературе сведения, касающиеся количественных характеристик ангиогенных факторов роста как в сыворотке крови, так и в ПЖ у больных с эндометриозом, свидетельствуют о значительных колебаниях содержания сосудисто-эндотелиального (СЭФР), эпидермального (ЭФР) и трансформирующего (ТФР- β) факторов роста. Также отсутствует единое мнение о характере и степени изменений указанных факторов роста в изучаемых биологических жидкостях при данной патологии [10, 11]. Взаимосвязь активного ангиогенеза с развитием гетеротопий диктует необходимость изучения роли ангиогенных факторов роста при наружном генитальном эндометриозе (НГЭ).

Целью настоящего исследования явилось изучение роли ангиогенных факторов роста в перитонеальной жидкости и сыворотке крови в развитии НГЭ у больных с бесплодием.

Обследовано 30 пациенток с бесплодием. 1-ю (основную) группу составили 20 женщин с НГЭ, 2-ю (группу сравнения) – 10 пациенток с трубно-перитонеальным фактором бесплодия. Особенности клинической характеристики обследованных основной группы явились следующие: наличие у пациенток гистологически подтвержденных проявлений эндометриоза, у большинства из которых имело место поражение яичников, что расценивалось как 4-я степень заболевания; бесплодие у данных больных не связано с трубно-перитонеальным фактором. Спаечный процесс 1–2-й степени имел место у 5,6 % пациенток основной группы и 7,8 % больных группы сравнения, тогда как 3–4-я степень его определялась у 3,8 и 5,3 % пациенток. Пациентки обеих групп обследованы по одним стандартам, обязательным компонентом которых была лапароскопия. Всем больным проведено комплексное клиничко-лабораторное обследование с использованием УЗИ и кольпоскопии.

Содержание ангиогенных факторов роста в образцах сыворотки крови и ПЖ определяли методом твердофазного иммуоферментного анализа с использованием наборов «Bender MedSystems» (Austria) по соответствующим протоколам. Забор крови из локтевой вены осуществляли до проведения вводного наркоза. Аспирацию перитонеальной жидкости, биоптаты брюшины, капсулы и биоптаты стенок кист яичников получали при лапароскопии, которая проводилась в первую фазу менструального цикла. Для вапоризации эндометриоидных гетеротопий, а также кист яичников использовали биполярные и монополярные электроды. Информированное согласие на использование крови и перитонеальной жидкости, а также биоптатов брюши-

ны и яичников для проведения исследований было получено у всех пациенток. Распространенность НГЭ определяли используя рекомендации пересмотренной классификации Американского общества фертильности (r-AFS, 1985). У всех пациенток проанализирован анамнез, течение заболевания, протоколы лапароскопий.

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью лицензионного пакета программ Statistica (версия 5.1, фирмы Stat Soft). Однородность дисперсий проверяли по критерию Фишера. Достоверность различий между сравниваемыми показателями определяли по критерию Стьюдента и его аналогу для непараметрических распределений – критерию Манна-Уитни. Результаты оценивали как статистически значимые при $p < 0,05$.

Все пациентки, включенные в исследование, были сопоставимы по исходной клинической характеристике. Углубленное изучение акушерско-гинекологического и соматического анамнезов, а также течения заболеваний выявило некоторые особенности у больных с НГЭ. Возраст пациенток 1-й группы составил $30,2 \pm 0,8$ года, 2-й – $28,5 \pm 0,9$. В 1-й группе женщин преобладали заболевания желудочно-кишечного тракта и мочевыводящих путей, что составило 4,8 и 6,2 % соответственно, патология щитовидной железы выявлена у 4 % пациенток. Во 2-й группе женщин заболевания мочевыделительной системы обнаружены у 4,5, а патология щитовидной железы – у 1,7 %.

Основным клиническим симптомом при НГЭ явилось бесплодие, которым страдали 86 % пациенток. В 1-й группе обследованных первичное бесплодие имело место у 61,7, а вторичное – у 38,3 % пациенток. Во 2-й группе больных первичное бесплодие выявлено в 48,6 % случаев, тогда как вторичное бесплодие было отмечено у 51,4. Длительность бесплодия у женщин 1-й группы составила $6,5 \pm 0,7$ года, во 2-й – $5,7 \pm 0,2$ года.

Альгодисменорея имела место у 28,4 % пациенток основной группы и у 9,8 % обследованных группы сравнения, меноррагии встречались в 19,4 и 4,3 % случаев. Метроррагии диагностированы у больных 1-й группы в 15, а во 2-й – в 1,3 % случаев. Диспареуния отмечалась в 28 % у пациенток 1-й группы, тогда как во 2-й группе – только в 5 %. Хронические тазовые боли имели место у 43,2 % пациенток основной группы и у 16,6 – группы сравнения. У 79,3 % больных основной группы менструальный цикл не был нарушен. Средний возраст менархе составил $12,5 \pm 0,5$ лет. Длительность менструального цикла была 25–35 дней с продолжительностью менструального кровотечения до 7 дней. В основной группе у 12,4 % обследованных выявлено нарушение менструального цикла по типу гипоменструального синдрома. Сокращение длительности менструации и скудные выделения отмечены у 10,8 % пациенток. Гипофункция яичников наблюдалась у 26,4 % пациенток. У обследованных из группы сравнения нарушений менструального цикла выявлено не было. Средний возраст менархе составил $11,3 \pm 0,2$ года. Длительность менструального цикла была 28–30 дней с продолжительностью менструального кровотечения 5 дней. Гипофункция яичников имела место у 10,2 % обследованных. Ранее перенесли различные оперативные вмешательства на орга-

нах малого таза (апоплексия яичника, кисты яичников, внематочная беременность) 14,7 % пациенток основной группы и 3,6 % больных группы сравнения.

Нами выявлена высокая частота ИППП и хронических воспалительных процессов у пациенток обеих групп, причем у пациенток 2-й группы в 2 раза чаще (15 и 34 % соответственно). 93,8 % обследованных обеих групп страдали воспалительным процессом, у них в анамнезе отмечены различные инфекции, передающиеся половым путем. Так, трихомонадная инфекция имела место у 20,2 % пациенток, хламидийная – у 15,5, гонококковая – у 4,7, микоплазменная – у 13,5, уреаплазменная – у 21,8 %. Для 13,5 % больных характерным оказался бактериальный вагиноз. Всем больным было проведено соответствующее лечение, приведшее к выздоровлению, подтвержденному контрольными анализами.

При кольпоскопии изменений слизистой шейки матки не выявлено в 18,7 % случаев у женщин основной группы и 14,6 % – в группе сравнения. В 59,6 % случаев у пациенток основной группы и в 46,7 % – 2-й группы имелись фоновые процессы на шейке матки. У 41,9 % обследованных 1-й группы и 48,5 % женщин 2-й группы обнаружены диспластические процессы 1–2-й степени тяжести. При ультразвуковом исследовании особое внимание уделялось состоянию эндометрия. У 54,5 % пациенток основной группы толщина его была более 15 мм, в 6,2 % случаев – достигала 18 мм, более 18 мм отмечено у 1,6 % больных. Во 2-й группе у 84,5 % обследованных толщина эндометрия не превышала 12 мм. Доминантные фолликулы визуализировались у 31,6 % пациенток 1-й и у 82,6 % пациенток 2-й группы. Кисты яичников от 35 до 80 мм в диаметре были обнаружены у 78 % пациенток основной группы.

У 20 % пациенток основной группы лапароскопия сочеталась с гистероскопией, в 14 % – сопровождалась выскабливанием стенок полости матки. Гиперпластический процесс эндометрия гистологически подтвержден в 12 % случаев, полипы эндометрия имели место у 5,7 % больных. Объем ПЖ в 1-й группе пациенток составил $52 \pm 0,8$ мл, во 2-й – $18 \pm 0,6$.

В нашей работе мы попытались определить взаимосвязь изменений в содержании ангиогенных факторов роста у больных с НГЭ на системном и местном уровнях. Были изучены три основных ангиогенных фактора роста, благодаря которым происходит регуляция активности процессов ангиогенеза. Полученные результаты свидетельствуют о существенных изменениях в уровне ангиогенных факторов роста в сыворотке крови и ПЖ, полученных у пациенток основной группы.

При изучении содержания СЭФР в сыворотке крови в основной группе было выявлено достоверное повышение концентрации его более чем в 4 раза ($p < 0,001$) относительно группы сравнения ($150,5 \pm 2,5$ и $33,9 \pm 1,4$ пкг/мл). В ПЖ в 1-й группе пациенток уровень СЭФР был так же увеличен в 1,2 раза относительно показателей 2-й группы ($34,6 \pm 1,5$ и $29,2 \pm 1,2$ пкг/мл) ($p < 0,05$). Ранее многими исследователями указывалось на увеличение экспрессии СЭФР в структурах как эутопического [3], так и эктопического эндометрия [4, 12], что объясняет возможность непосредственной секреции этого ангиогенного фактора роста. Потенциальным источником повышенного содержания СЭФР при эн-

дометриозе может быть также фолликулярная жидкость, которая у пациенток с этим заболеванием обладает выраженной пролиферативной активностью [13] и принимает участие в формировании ПЖ после овуляции. А. Pellicer и соавт. (1998) выявили наличие тенденции к увеличению уровня СЭФР в сыворотке крови женщин с эндометриозом и бесплодием [14].

Другим важным цитокином является эпидермальный фактор роста, который определяет рост, миграцию, адгезию клеток эндометрия и формирование экстрацеллюлярного матрикса. Это наиболее мощный стимулятор клеточной пролиферации эндометрия. Его содержание в сыворотке крови у пациенток основной группы было увеличено в 1,5 раза ($157,6 \pm 6,5$ и $104,4 \pm 4,5$ пкг/мл) ($p < 0,05$), а в ПЖ – в 1,1 раза ($58,1 \pm 2,5$ и $52,6 \pm 2,5$ пкг/мл) ($p < 0,05$).

Что касается ТФР- β , то содержание его в сыворотке крови пациенток обеих групп практически не отличалось ($19,0 \pm 1,1$ и $22,2 \pm 1,4$ пкг/мл), тогда как уровень ТФР- β в ПЖ у больных с НГЭ в 1,8 раза ($p < 0,05$) превышал контрольные величины ($11,3 \pm 0,2$ и $6,4 \pm 0,95$ пкг/мл). Наши результаты согласуются с данными D.J. Oosterlynck и соавт. (1994), которые показали, что концентрация ТФР- β в ПЖ у пациенток с эндометриозом была увеличена по сравнению с фертильными женщинами и группой бесплодных больных без эндометриоза [7]. ТФР- β является ингибитором пролиферации определенных клеток-мишеней и блокирует клеточный рост, являясь основным регулятором синтеза и деградации базальной мембраны. Основными энзимами, принимающими участие в инвазии эндометриоидных гетеротопий, являются металлопротеиназы и сериновые протеазы. Трансформирующий фактор роста вызывает ингибирование этих ферментов, что способствует синтезу базальной клеточной мембраны. В то же время ЭФР активирует протеолитические ферменты и способствует деградации и лизису клеточных мембран, а так же повышенному поступлению факторов роста в клетку, что стимулирует рост и прогрессирование эндометриоидных гетеротопий.

Мощными стимуляторами экспрессии СЭФР являются гипоксия, а так же высокое содержание ЭФР и ТФР- β [15]. Высокий уровень ТФР- β в ПЖ будет способствовать индукции гена СЭФР, что подтверждается обнаруженной высокой концентрацией этого полипептида.

СЭФР и ТФР- β контролируют сложнейшие реакции индукции ангиогенеза. Развитие новых кровеносных сосудов, их рост и регрессия имеют существенное значение в формировании сети капилляров из эндотелиальных клеток и, очевидно, являются одним из факторов формирования эндометриоидных гетеротопий. Данный процесс обеспечивается СЭФР, модулирующим пролиферацию гладкомышечных клеток сосудистой стенки, формируя просвет сосуда. Избыток ТФР- β (в ПЖ в 1,8 раза), по-видимому, будет способствовать усиленному синтезу коллагена, так как данный фактор роста считают самым мощным стимулятором этого процесса. Отмеченный метаболический эффект обусловлен ингибирующим влиянием ТФР- β на активность НО-синтазы и активирующим на L-аргиназу, в результате чего усиливается превращение L-аргинина с участием орнитинаминотрансферазы до L-пролина, являющегося

субстратом для синтеза коллагена, соединительной ткани и стромы эндометриозидных гетеротопий. Эти же эффекты приводят и к развитию спаечного процесса, сопровождающего НГЭ. Очевидно, что обнаруженный высокий ангиогенный потенциал у пациенток с НГЭ как в сыворотке крови, так и в ПЖ является тем неблагоприятным фоном, на котором прогрессирует бесплодие у данных больных. В связи с этим использование препаратов, снижающих ангиогенный потенциал, будет патогенетически обоснованным и целесообразным.

Литература

1. Адамян Л.В., Кулаков В.И. Эндометриозы. М., 1998.
2. Barlow D.H., Fernandez-Shaw. // Endometriosis. Current Understanding and Management. London, 1995. P. 75–96.
3. Healy D.L. et al. // Hum Reproduction Update. 1998. Vol. 4. P. 736–740.
4. Sharkey A.M. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metabol. 2000. Vol. 85. P. 402–409.
5. Smith S.K. // Modern Approaches to Endometriosis. London, 1991. P. 57–77.
6. Yung Z.W.I. et al. // American Journal of Pathology. 1996. Vol. 149. P. 1617–1626.
7. Oosterlynck D.J. et al. // Obstet & Gynecology. 1994. Vol. 83 (2). P. 287–292.
8. Harada T. et al. // Gynecol. Obstet. Invest. 1999. Vol. 47. Suppl. 1. P. 34–39.
9. Dmowski W.P., Gebel H., Braun D.P. // Hum Reprod. Update 1998. № 4. P. 696–701.
10. McLaren J., Prentice A., Charnock-Jones D.S. // J. Clin. Invest. 1996. Vol. 98. P. 482–489.
11. Barcz E., Kaminski P., Marianowski L. // Gynecol. Pol. 2000. Vol. 71 (9). P. 993–1000.
12. Jones R.K., Bulmer J.N., Searle R.F. // Hum. Reprod. 1995. Vol. 10. P. 3272–3279.
13. Bohtiyar M.O. et al. // Hum. Reprod. 1998. Vol. 13. P. 3492–3495.
14. Pellicer A. et al. // Fertil. Steril. 1998. Vol. 70. P. 425–431.
15. Kodyrov M. et al. // J. Lancet. 1998. Vol. 352. P. 1747–1750.

Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии

25 сентября 2006 г.

УДК 618.146-007.17-089

СОСТОЯНИЕ ПРОЛИФЕРАЦИИ И АПОПТОЗА ПРИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ШЕЙКИ МАТКИ

© 2006 г. А.А. Берлим, С.О. Дубровина, В.В. Авруцкая, Н.В. Митрохина

51 patients with the non-neoplastic endocervical glandular lesions were examined. Following results were obtained: then the proliferative activity of the epithelium cells increases the apoptosis decreases.

Диагностика и лечение доброкачественных заболеваний шейки матки в течение 70 лет является актуальной проблемой гинекологии, поскольку именно на фоне доброкачественных заболеваний возможно развитие злокачественного процесса [1].

Целью нашей работы является изучение состояния апоптоза и пролиферации в слизистой оболочке шейки матки (СО ШМ) у женщин с доброкачественными заболеваниями, такими как плоские кондиломы (ПК), эндоцервикозы, цервициты.

Гистологические и иммуногистохимические исследования биоптатов слизистой оболочки шейки матки проведены в 51 случае от женщин, у которых было обнаружено наличие фоновых процессов.

Для иммуногистохимического исследования последующие серийные срезы обрабатывались по стрептавидин-биотинному пероксидазному методу [2]. Срезы инкубировались с антителами к антигену ядер пролиферирующих клеток – PCNA, к антигену ядер пролиферирующих клеток Ki-67 и антигену ингибитора апоптоза Bcl-2 («Дако», США). При исследовании биоптатов слизистой оболочки шейки матки во всех случаях определены участки многослойного плоского эпителия (МПЭ) с морфологическими признаками папилломавирусной инфекции (ПВИ).

Параллельное изучение нескольких биоптатов от каждой пациентки и серийных срезов этих биоптатов, состоящих из МПЭ и собственной (соединительнотканной) пластинки слизистой оболочки, показало значительную вариабельность толщины МПЭ, так как в каждом отдельном случае определялись участки неуплощенного и уплотненного эпителия.

Промежуточный слой МПЭ (включая 2–3 слоя парабазальных клеток) в разных случаях отличается различным соотношением типичных для этого слоя так называемых шиповатых клеток и патологически измененных клеток-койлоцитов.

Патологически измененные клетки – койлоциты, это клетки маркеры ПВИ. В наших исследованиях они выявлялись во всех случаях, во всех слоях и, распределяясь мозаично в разных участках, составляли от 5 до 90 % клеток эпителиального пласта. Однако больше всего их находится в промежуточном слое. Митотическая активность низкая. Единичные фигуры митоза встречаются в базальном и парабазальном слое. Следует особо подчеркнуть, что в подавляющем большинстве случаев нарастание количества койлоцитов обусловливает увеличение толщины ЭП.

Поверхностный слой в одних случаях представлен пластом уплощенных клеток с эозинофильной цитоплазмой с округлыми, нередко крупными, с четким зернистым хроматином ядрами, ориентированными в горизонтальной плоскости. В других случаях поверхностный слой состоит из уплощенных, тесно прилегающих друг к другу клеток-чешуек с четкой цитолеммой и пикнотизированным ядром. Такие участки паракератоза имели различную выраженность и протяженность, но присутствовали в большинстве случаев.

Граница с подлежащей соединительной тканью проходит по прямой линии, но изредка деформируется с формированием одиночных сосочков соединительной ткани, врастающих в эпителий (ЭП) вместе с сосудами капиллярного типа. Соединительной ткани вокруг таких капилляров очень мало, что обусловли-