

РЕПРОДУКТИВНАЯ МЕДИЦИНА

1 (14)
2013

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
научно-практический журнал



- **Ахматуллина Н. Б.**
Репродуктивная медицина как раздел молекулярной медицины
- **Юзько А. М., Юзько Т. А., Юзько В. А., Руденко Н. Г.**
Состояние и перспективы использования вспомогательных репродуктивных технологий в лечении бесплодия в Украине
- **Тайбагарова Ж. Б.**
Лечение бесплодия, связанного с синдромом поликистозных яичников (обзор литературы)
- **Байназарова А. А., Гериева М. М., Шардарбекова Д. Д., Чупин А. Н., Джардемалиева Н. Ж.**
Устранение пролапса гениталий с помощью системы PROLIFT TOTAL
- **Исина К. Т., Баймурзаева Л. Г., Исина Г. М.**
Фоновые и предраковые заболевания шейки матки



Казахстанская Ассоциация репродуктивной медицины



РЕПРОДУКТИВНАЯ МЕДИЦИНА

Научно-практический журнал
Казахстанской Ассоциации репродуктивной медицины

Главный редактор

В. Н. Локшин, член-корреспондент НАН РК, профессор

**Заместители
главного редактора**

Т. К. Кудайбергенов, профессор, А. И. Избасаров, профессор

Редакционная коллегия

Л. М. Актаева, О. А. Алимбекова, А. А. Ахметова, А. А. Байназарова, Х. М. Бикташева,
Р. К. Валиев, Т. М. Джусубалиева, А. М. Дошанова, Д. Р. Кайдарова,
Ш. К. Карибаева, Н. А. Каюпова, И. П. Коркан, Н. М. Мамедалиева, Г. К. Омарова,
В. Е. Полумисков, Г. С. Святова, Т. М. Укыбасова, Т. Е. Хусаинов, В. В. Чистяков

Ответственный секретарь

Л. А. Бадельбаева

Редакционный совет

М. К. Алчинбаев (Казахстан), М. Б. Аншина (Россия), Асымбекова Г. У. (Кыргызстан),
Ф. В. Дахно (Украина), М. Dirnfeld (Израиль), В. М. Здановский (Россия),
В. Д. Зукин (Украина), Е. А. Калинина (Россия), Н. А. Каюпова (Казахстан),
М. В. Киселева (Россия), В. С. Корсак (Россия), Р. С. Куздембаева (Казахстан),
Л. А. Левков (Финляндия), И. О. Маринкин (Россия), Н. Н. Мезинова (Казахстан),
Т. А. Назаренко (Россия), А. И. Никитин (Россия), А. А. Попов (Россия),
Е. Б. Рудакова (Россия), С. Н. Султанов (Узбекистан), Т. Ф. Татарчук (Украина),
R. Frydman (Франция), Б. В. Шалекенов (Казахстан), А. Е. Schindler (Германия),
А. М. Юзько (Украина).

Адрес редакции

Республика Казахстан, 050012, г. Алматы, ул. Толе би, 99
тел.: +7 (727) 234 34 34, 234 37 37, факс: +7 (727) 292 77 84
e-mail: karm2008@mail.ru

Собственник

Казахстанская Ассоциация репродуктивной медицины

Издатель



MedMedia

Республика Казахстан, 050008
г. Алматы, пр. Абылай хана, 58, 2 эт., оф. 209
уг. ул. Макагаева (вход с ул. Макагаева)
тел.: +7 (727) 273 85 84
e-mail: comdir@medmedia.kz, editor@medmedia.kz

Издается с 2009 г.

Журнал зарегистрирован в Министерстве информации и культуры РК

Свидетельство о регистрации № 10329-Ж от 24.08.2009 г.

Периодичность 4 раза в год

Территория распространения – Республика Казахстан

Тираж 100 экз.

Отпечатано в типографии ТОО “DeLuxe Printery”

Казахстан, г. Алматы, ул. Бегалина, 38

Редакция не всегда разделяет мнение авторов публикаций. Ответственность за содержание рекламы несут рекламодатели. Рекламодатели предупреждены об ответственности за рекламу незарегистрированных, неразрешенных к применению МЗ РК лекарственных средств и предметов медицинского назначения. При перепечатке материалов ссылка на журнал «Репродуктивная медицина» обязательна.

Содержание

<i>От главного редактора</i>	3
<i>Общественное здравоохранение</i>	
Репродуктивная медицина как раздел молекулярной медицины <i>Ахматуллина Н. Б.</i>	4
Состояние и перспективы использования вспомогательных репродуктивных технологий в лечении бесплодия в Украине <i>Юзько А. М., Юзько Т. А., Юзько В. А., Руденко Н. Г.</i>	8
<i>Обзоры</i>	
Лечение бесплодия, связанного с синдромом поликистозных яичников (обзор литературы) <i>Тайбагарова Ж. Б.</i>	15
<i>Проблемы репродукции</i>	
Иммунология неразвивающейся беременности <i>Мамедалиева Н. М., Аимбетова А. Р., Дзоз Л. С.</i>	19
<i>Оперативная гинекология</i>	
Устранение пролапса гениталий с помощью системы PROLIFT TOTAL <i>Байназарова А. А., Гериева М. М., Шардарбекова Д. Д., Чупин А. Н., Джардемалиева Н. Ж.</i>	23
<i>Случай из практики</i>	
Эндометриоз: клинический случай <i>Омарова Г. К., Сармулдаева Ш. К., Пулатова А. А., Тайбогаров А. С.</i>	27
<i>В помощь практикующему врачу</i>	
Фоновые и предраковые заболевания шейки матки <i>Исина К. Т., Баймурзаева Л. Г., Исина Г. М.</i>	30
<i>Хроника событий</i>	35
<i>Правила оформления статей</i>	37
<i>Для заметок</i>	38

От главного редактора



Локшин Вячеслав Нотанович,
главный редактор, президент
Казахстанской Ассоциации
репродуктивной медицины

Уважаемые коллеги!

В Ваших руках очередной номер журнала «Репродуктивная медицина», который регулярно выходит уже четвертый год. За этот короткий срок Казахская Ассоциация репродуктивной медицины стала хорошо узнаваемым среди специалистов научно-профессиональным объединением. На нашем счету большое количество конференций и мастер-классов, прошедших с участием ведущих специалистов в области ВРТ из разных стран мира. Улучшается бюджетное финансирование здравоохранения Казахстана, в том числе, – ВРТ. Число оплачиваемых государством программ выросло до 700. В распределении программ между клиниками действует принцип свободного выбора клиники и врача, при этом учитываются результаты работы за прошедший год. КАРМ стала партнером Министерства здравоохранения РК. При нашем участии разрабатываются новые нормативные акты в области ВРТ, завершается разработка современных стандартов диагностики и лечения пациентов с бесплодием.

КАРМ представила руководству МЗ РК анализ эффективности программ ВРТ, проведенных за счет средств республиканского бюджета в 2011 г. В настоящее время только благодаря бюджетным программам, проведенным в 2010-2011 гг. родилось более 220 детей. Началась работа над регистром ВРТ.

2013 год ознаменовался новым начинанием – состоялась первая Международная конференция Израиль-СНГ по проблемам, связанным с развитием ВРТ. В форуме приняли участие около 300 врачей и специалистов ВРТ из стран постсоветского пространства и Израиля. Казахская делегация была одной из самых больших. Нами были представлены 5 научных докладов, четыре наших специалиста председательствовали на пленарных заседаниях конференции. Большая группа казахстанских специалистов участвовала в симпозиуме Украинской Ассоциации репродуктивной медицины во Львове, где было продолжено обсуждение наиболее важных вопросов репродуктивной медицины, гинекологии и перинатологии. Впереди много важных событий – конгресс ESHRE в Лондоне и конференция РАРЧ в Волгограде, которые традиционно пройдут с нашим активным участием. Несомненно, казахстанским репродуктологам, эмбриологам и генетикам есть чем поделиться со своими коллегами и в то же время «сверить часы».

Только при постоянном общении с коллегами, проведении научных исследований и анализе собственного опыта возможно поступательное развитие, цель которого повышение эффективности программ ВРТ. И, по уже сложившейся доброй традиции, наш лучший опыт будет представлен на ежегодном форуме КАРМ 8-9 ноября 2013 г. Всего Вам доброго и, конечно же, творческих успехов!

С уважением, член-корр. НАН РК,
проф. **В. Н. Локшин**

РЕПРОДУКТИВНАЯ МЕДИЦИНА КАК РАЗДЕЛ МОЛЕКУЛЯРНОЙ МЕДИЦИНЫ

Н. Б. Ахматуллина, академик НАН РК

Институт общей генетики и цитологии МОН РК

К концу XX века усилиями ученых мира была создана основа современной медицины. Ее перспективы связывались с широким использованием современных методов общей и молекулярной генетики. Эпохальное событие, ознаменованное расшифровкой генома закрепило уверенность в том, что медицина XXI века будет развиваться как молекулярная. Считалось, что молекулярная медицина будет принципиально отличаться от традиционной. Она призвана изучать: молекулярно-генетическую природу и механизмы наследственных моногенных и мультифакториальных болезней, пути создания точных и эффективных методов диагностики, профилактики и лечения этих заболеваний в любой стадии онтогенеза, в том числе до рождения (пренатальная диагностика) или до клинического проявления болезни (предиктивная медицина). В недрах молекулярной медицины развивается как самостоятельная наука и репродуктивная медицина, изучающая нарушения репродуктивной функции человека и прочно вобравшая в себя принципы познания генетической природы различных патологий у плода, их профилактику и лечение. Возникновение таких патологий зависит от груза мутаций, индуцированных внутриутробно или унаследованных от родителей.

Молекулярная медицина к настоящему времени достигла определенных успехов, определивших основные ее перспективы. Они связываются с разработками:

- стратегии изучения молекулярно-генетической природы наследственных и условно-наследственных (мультифакториальных) заболеваний;
- молекулярных методов диагностики конкретных болезней;
- подходов к идентификации личности – геномной дактилоскопии;
- экспериментальных и клинических основ генной терапии;
- молекулярных основ предиктивной (предсказательной) медицины;
- исследований по фармакогенетике – анализу причин различной чувствительности к лекарственным препаратам и по фармакогеномике – использованию данных геномики для индивидуальной терапии и созданию новых лекарств.

Центральную проблему молекулярной медицины составляет выявление генов и идентификация мутаций, ответственных за проявление конкретной патологии.

Выделение генов и идентификация мутаций, ответственных за моногенные заболевания, объединенных на основании принципа поражения конкретного гена, осуществляется поэтапно и включает:

- 1) генетическое (хромосомное) картирование гена;
- 2) молекулярное (физическое) картирование гена;
- 3) клонирование и секвенирование выявленного гена;
- 4) идентификацию мутаций, приводящих к заболеванию.

Генетическое картирование гена основано на анализе сцепления между генами. При этом определяется хромосомная принадлежность и взаимное расположение генов

относительно друг друга. Локализация сцепления генов устанавливается изучением частоты рекомбинации или обмена участками между гомологичными хромосомами (кроссинговера) в мейозе.

Физическое картирование гена – выявление внутри обнаруженных при генетическом картировании участков хромосом транскрибируемых фрагментов, включающих последовательности нуклеотидов искомого гена. Для этого важно определить расположение на хромосомах индексных маркеров – полиморфных, т.е. варьирующих в популяции, но специфичных для каждого индивидуума, участков ДНК. К ним относятся полиморфные сайты рестрикции, однонуклеотидные замены (SNP) и гипервариабельные мини- и микросателлитные фрагменты ДНК.

Клонирование и секвенирование генов начинается с получения фрагментов ДНК с помощью рестриктаз, относящихся к группе бактериальных эндонуклеаз. В генетике человека используют несколько десятков различных рестриктаз. Каждый из них разрезает двуцепочечную ДНК в пределах строго определенных последовательностей нуклеотидов, состоящих из 4-6 пар оснований. Это сверхмалое количество генетического материала размножается (амплифицируется) использованием ПЦР в миллионы раз за несколько часов. Амплификаты используются далее для установления характера мутаций.

Идентификацию мутаций, приводящих к заболеванию, осуществляют с применением различных методов мутационного скрининга. Среди них можно назвать:

- 1) метод анализа конформационного полиморфизма однонитевой ДНК – SSCP (Orita e.a., 1989; Glavac, Lean, 1993);
- 2) денатурирующий градиентный гель-электрофорез – DGGE (Майерс и др., 1990; Fodde, Losekoot, 1994);
- 3) метод гетеродуплексного анализа – HA (Edwards e.a., 2001);
- 4) метод химического расщепления некомплементарных сайтов – СМС (Weller, Gartner, 2001);
- 5) анализ перестроек ДНК-блотингом по Саузерну;
- 6) химическое обнаружение неспаренных нуклеотидов (ССМ) или метод тестирования неполноценного белка – РТТ.

И, наконец, любые типы мутаций можно обнаружить путем прямого секвенирования мутантной ДНК или отдельных экзонов. Метод удобен для первичного поиска нарушений в кодирующих областях гена.

Однако, для окончательной идентификации мутаций требуются точные доказательства роли найденного гена в возникновении того или иного заболевания. Необходимо установить:

- 1) отличия нуклеотидной последовательности гена-кандидата больных от таковой здоровых. Это можно обнаружить при секвенировании геномной последовательности;
- 2) экспрессируемость выделенного гена в тканях или органах соответствующих больных;
- 3) возможность коррекции патологического процесса введением экспрессирующихся κДНК изучаемого гена в мутантные клетки или организм животного, способного служить

биологической моделью наследственных заболеваний.

С учетом всех этих требований и широко используя EST (копии кДНК функционально активных участков генов человека, сохраняющихся в специальных клонотеках) в качестве маркеров, к настоящему времени идентифицировано 320 генов наиболее частых и 170 редких наследственных заболеваний. Предполагается, что в течение ближайшего десятилетия будут описаны гены всех, более или менее часто встречающихся, моногенных болезней. Однако может возникнуть вопрос о численном несоответствии генов и генетически обусловленных заболеваний. При известном количестве выявленных генов (35 000 - 40 000), не говоря даже о неограниченных возможностях мутирования каждого из них, число наследственных заболеваний не превышает 3500-4000. Это соотношение, по мнению ведущих генетиков (Фогель, Матульский, 1989; Бочков, 1997; Collins, McKusick, 2001; Гинтер, 2001), поддерживается рядом обстоятельств:

1) многие генные и хромосомные мутации могут проявляться еще в антенатальном, даже в раннем постимплантационном периоде развития плода и приводят к эмбриональной гибели, элиминируя, тем самым, эти мутации из популяции человека еще до рождения;

2) действием принципа эквивалентности, связанного с тем, что ограниченное число метаболических процессов и основных функций органов и систем контролируются сотнями различных генов, т.е. генными ансамблями или сетями. Мутации в отдельных звеньях этой сети приводят к нарушению одного и того же процесса морфогенеза.

3) генетической гетерогенностью многих наследственных заболеваний, т.е. тем, что причиной одних болезней могут быть мутации одного гена, других, напротив, разных генов, включая влияние генов – модификаторов, особенно генов системы детоксикации. Например, мутация только в гене CFTR вызывает не только тяжелое наследственное заболевание муковисцидоз с признаками поражения поджелудочной железы и без него, но и нарушения сперматогенеза или их сочетаний, а мутация в гене дистрофина приводит как к тяжелым формам миодистрофии Дюшена, так и более мягким, вяло текущим формам миодистрофии Беккера. В тоже время болезнь Альцгеймера может быть результатом мутаций и в гене амилоида (Ad), и в пресенилиновых генах PS-1 и PS-2.

В таких случаях необходим последовательный молекулярный анализ каждого из генов-кандидатов, для того, чтобы выявить наиболее частые, или мажорные, мутации, типичные для конкретной патологии, так как, несмотря на общие принципы закономерностей мутационного процесса, спектры повреждений каждого гена уникальны и соответствуют особенностям первичной его структуры. Особо значимы:

1) обогащенность гена CG-нуклеотидами, что предрасполагает к точечным мутациям типа замены цитозина на тимин;

2) размеры гена;

3) наличие в его структуре прямых и обращенных повторов;

4) присутствие внутри гена последовательностей, гомологичных внегеновым участкам, что может приводить к нарушениям процессов рекомбинации в мейозе и т.д.;

5) инсерция мобильных элементов генома (Alu-последовательности, LINE, SINE);

6) возможности динамических мутаций гена, связанных с экспоненциальным ростом числа транскрибируемых (смысловых) или нетранскрибируемых триплетных повторов (Баранов и др., 2005).

Исходя из этих особенностей, моногенные заболевания подразделяются на следующие группы:

1. Болезни, вызванные точечными мутациями, расположенными по всей первичной последовательности гена, т.е. без выраженных мажорных мутаций.

2. Болезни, имеющие характерные мажорные мутации.

3. Болезни, обусловленные крупными делециями.

4. Болезни, связанные с конверсией генов и наличием псевдогенов.

5. Болезни экспансии повторов ДНК (Баранов и др., 2005).

Эти заболевания имеют как общие клинические проявления (умственная отсталость, психические нарушения), так и специфические для каждого конкретного вида (макроорхизм, черепно-лицевой дисморфизм, задержка интеллектуального развития, аутизм, атаксия, ослабление рефлексов, кардиомиопатия, эндокринные расстройства, гипотония, эпилептические приступы и др.). К особенностям данной группы болезней относится утяжеление течения заболеваний в связи с возрастом, передачей от поколения к поколению в пределах одной родословной (антиципация) и увеличением числа накапливающихся повторов.

Выделение генов и идентификация мутаций, участвующих в возникновении мультифакториальных заболеваний имеет свои сложности. Наследование этих, т.е. сложнопреданных и соматических болезней смешанного этиопатогенеза (атеросклероз, гипертония, различные формы рака, диабет, бронхиальная астма, ревматоидный артрит, старение, нарушение репродуктивной системы и др.), в отличие от традиционных моногенных заболеваний, не следуют менделевскому принципу. Патогенез таких болезней определяют как генетические, так и экзогенные (эпигенетические) факторы, что вносит существенные затруднения в идентификацию генов. Это требует необходимости предварительных генетико-эпидемиологических исследований на популяционном и семейном уровнях с выявлением уровня повышения показателя относительного риска. Необходимо обращать внимание и на однородность клинического фенотипа, ранний возраст проявления болезни, семейное накопление заболевания, принадлежность к редким этническим группам, для которых характерна относительно большая аллельная гомогенность.

Тем не менее, к настоящему времени начаты попытки идентификации генов, ответственных за эту группу заболеваний. Сложности выявления и идентификации мутаций генов, участвующих в мультифакториальных заболеваниях связаны с рядом особенностей их патогенеза. Это: 1) полигенность, т.е. участие нескольких генов в выражении одного фенотипа, характерной, например, для сахарного диабета, артериальной гипертонии, пигментного ретинита и др.; 2) генетическая гетерогенность, когда одна и та же картина может быть вызвана мутациями различных генетических локусов (но не аллелей). Например, мутации, нарушающие функцию любой цепочки метаболической активации; 3) неполная пенетрантность, т.е. проявление мутантного гена в зависимости от генетического фона или таких причин, как возраст или окружающая среда; 4) наличие фенокopies, когда нормальный генотип может проявлять мутантный фенотип; 5) неменделевские механизмы передачи, т.е. митохондриальное наследование, экспансия нуклеотидных повторов, явление геномного импринтинга и др.; 6) высокая частота в популяции аллеля, связанного с болезнью, т.е. присутствие в родословной нескольких копий одного и того же аллеля, но разного происхождения.

Единой классификации мультифакториальных заболева-

ний в доступной литературе нет; в одних случаях они объединены по принципу нозологических форм (сердечно-сосудистые, бронхо-легочные, нейрогенные, эндокринные и др.), в других – по природе наследования (митохондриальное наследование, экспансия последовательностей). Огромное внимание исследователей привлекает молекулярная природа диабета типа 1 (СД-1), самого известного МФЗ. Анализ информации, накопленной к настоящему времени, указывает, что генетическая предрасположенность к СД-1 связана с наследованием аллелей обычных «здоровых» генов, действующих, при этом, лишь в определенной комбинации. В такой ассоциации могут участвовать как слабо изученные, так и совершенно неизученные генетические факторы. Изучением ассоциации полиморфных генов кандидатов удалось надежно идентифицировать два локуса, связанных с предрасположенностью к развитию СД-1 – MNC (главный комплекс гистосовместимости), расположенный на хромосоме 6 (6p21.3), и полиморфный тандемный повтор (VNTR) 5'-нетранскрибируемой области гена инсулина (INS) – на хромосоме 11 (11p15.5).

Особое место среди мультифакториальных болезней занимают онкозаболевания, отличающиеся многоступенчатостью процесса канцерогенеза, состоящего, по крайней мере, из трех стадий – инициации, промоции и прогрессии. Нарушение генетического гомеостаза клеток может играть повреждение ДНК, о чем свидетельствуют: высокая частота хромосомных перестроек и генных мутаций в клетках ткани больных и в опухолевых клетках, культивируемых *in vitro*; существование наследственных форм рака; практически полное совпадение классов биогенных (вирусы), химических и физических факторов, обладающих одновременно мутагенными и канцерогенными свойствами.

Мутации, определяющие развитие опухоли, могут быть герминативными или соматическими. Первые существуют уже в гамете, и поэтому присутствуют во всех клетках организма, а вторые формируются в соматических клетках как результат спонтанных или индуцированных мутаций, происходящих в протоонкогенах или различных антионкогенах. На сегодня известно около 100 протоонкогенов и более 150 антионкогенов, участвующих в формировании опухолей. Доминантные мутации в протоонкогенах возникают либо в результате интеграции онкогенного ретровируса в ДНК (инсерционный мутагенез), либо воздействия мутагенов-канцерогенов. Мутантные гены продуцируют аномальные, более агрессивные белки, умеющие передавать постоянные сигналы к делению клеток, что может приводить к неконтролируемому росту. Такого рода белки возникают и при усиленной амплификации специфических протоонкогенов, связанных с изменением характера экспрессии генов, а именно, гипер- или эктопической экспрессии.

Таким образом, нарушение равновесия между позитивной (протоонкогенами) и негативной (антионкогенами) регуляциями деления клеток служит одной из главных причин возникновения опухолей. Следует, однако, заметить, что для окончательного их формирования необходимо комплексное повреждение генов, контролирующих не только пролиферацию, но и дифференциацию, морфогенетические реакции и апоптоз. Это приводит к созданию нестабильности генома клетки, являющейся генетической основой канцерогенеза, проявляемой как на хромосомном, так и геномных уровнях (Киселев и др., 2004, Брага и др., 2004).

К ряду мультифакториальных патологий следует относить и нарушения репродуктивной функции, в развитии которых

участвуют многие факторы (гормональные, инфекционные, механические, генетические и др.). В последние годы весьма активно изучается как взаимодействие этих факторов, так и роль каждого из них в отдельности. Успехи, достигнутые в такого рода исследованиях, утверждают особую значимость генетической обусловленности нарушений репродуктивной функции. Так, результаты молекулярно-генетических исследований Y-хромосомы представили убедительные свидетельства о высокой функциональной специализации его длинного плеча, где локализован так называемый AZF локус. Обнаружен целый ряд микроделений этого региона. Доказано, что те из них, которые отнесены к трем субрегионам (AZFa, AZFb, AZFc) служат причиной нарушения сперматогенеза и приводят, тем самым, к мужскому бесплодию. Некоторые виды микроделений влияют на различные биологические процессы, например, на частоту нерасхождения половых хромосом в мужских половых клетках и клетках эмбрионов. Выявление микроделений Y-хромосомы важно при выборе пациентов для проведения ЭКО или ИКСИ и прогнозирования риска рождения детей с нарушениями репродуктивной функции. Оно может также избежать необоснованного лечения мужчин от бесплодия. Следует заметить, что накоплена весьма внушительная информация по изучению роли AZF-фактора, которая могла бы служить темой отдельного обзора.

К числу частых причин нарушения репродуктивной функции не только мужчин, но и женщин, являются мутации гена CFTR – cystic fibrosis transmembrane regulator gene (Claustres, 2005). Они вызывают целый ряд патологических состояний, называемых «CFTR-патии», наиболее известной формой которых является муковисцидоз – аутосомно-рецессивное наследственное заболевание с распространенным поражением экзокринных желез, кистозное поражение которых ведет к повышению вязкости их секретов и последующей закупорке протоков. Поражения репродуктивной системы выражается у мужчин врожденным односторонним или двусторонним нарушением проходимости семявыводящих путей, у женщин – высокой вязкостью секрета влагалища с нарушением функции маточных труб и ановуляторным циклом. В плане изучения роли CFTR мутаций в репродуктивной патологии также накоплено достаточно информации, требующей специального анализа.

Можно встретить полезную информацию по изучению генетического вклада полиморфизма других генов в развитие эндометриоза, привычного невынашивания беременности, онкологических заболеваний репродуктивной системы. Проводятся попытки выявления ранних генетических маркеров риска развития репродуктивной патологии, важных для оценки индивидуальной предрасположенности к ней и организации профилактики осложнений. Имеются сообщения, что в таком качестве могут обсуждаться полиморфизмы генов ферментов микросомальной монооксигеназной системы и антиоксидантной защиты, в частности, – выявление у женщин мутантного аллеля val гена CYP1A1 и гомозиготного по мутации val/val гена GSTP1.

В предмет репродуктивной медицины входит также разработка основ профилактики многих наследственных болезней. Проблема изначально имеет генетическую направленность и решается с соблюдением пошагового принципа. Мероприятия по такой профилактике начинаются с генетического консультирования супружеских пар и рекомендации признания: оптимального репродуктивного возраста; отказа от деторождения в случаях высокого риска наследственной и врожденной пато-

логии и в браках с кровными родственниками, а также между двумя гетерозиготными носителями патологического гена; исключения содержания мутагенов и тератогенов в среде их обитания и целесообразности прерывания беременности при высокой вероятности заболевания плода или пренатально диагностированной его болезни.

Следующим шагом профилактики наследственной патологии является коррекция проявления патологических генотипов путем управления экспрессией генов, элиминацией эмбрионов и плодов с наследственной патологией, геной инженерией на уровне зародышевых клеток, что теоретически можно осуществлять на разных уровнях онтогенеза (Бочков, 2006). Проведение этих процедур основывается на результатах пренатальной диагностики, осуществляемой тремя методами – просеивающим (медико-генетическое консультирование), неинвазивным (УЗИ) и инвазивным (хорион- и плацентобиопсия, биопсия тканей плода, анализ амниотической жидкости и крови плода).

Таким образом, к настоящему времени методы профилактики и ранней диагностики наследственных патологий переплелись, более того, – они получили дальнейшее развитие. Появилась возможность еще более ранней диагностики и профилактики наследственных болезней, а именно – предимплантационной. При этом, для диагностики генетических нарушений используются зародыши ранней стадии развития, полученные оплодотворением *in vitro* яйцеклеток, высов-

божденных путем нехирургического лаважа. Это возможно благодаря наличию диагностических микрометодов, чувствительных на уровне одной или нескольких клеток и методов микробиопсии для взятия минимального числа клеток без повреждения зародышевого пузырька. В матку имплантируются лишь зиготы, развитые до стадии бластоцисты и свободные от повреждений, где дальнейшее развитие эмбриона и плода происходит нормально. Следовательно, предимплантационная диагностика относится не только к методам первичной профилактики наследственных заболеваний, но и профилактического лечения, она исключает вынужденные аборт после пренатальной диагностики в семьях с высоким риском наследственной патологии.

В заключение следует особо подчеркнуть, что приведенный обзор не претендует на абсолютную полноту охвата всех достижений репродуктивной медицины. Он был задуман для того, чтобы еще раз подчеркнуть особую интенсивность развития этой относительно молодой науки, сопряженность такого характера развития с широким внедрением современных подходов и методов анализа многих наук, особенно общей и молекулярной биологии, генетики и биотехнологии. Эти обстоятельства определяют место репродуктивной медицины в современной медицинской науке, призванной стать молекулярной. Отрадно, что уровень ее развития в Казахстане достаточно высок.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранов В. С. и др. // В кн: *Геномика – медицине*, 2005 г., с. 361-385
2. Бочков Н. П. *Клиническая генетика*, М., 2006 г., 480 с.
3. Брага Э. А. и др. // *Мол. биол.*, 2004 г., т.38, №2, с. 179-190
4. Гинтер Е. К. // *Вестник РАМН*, 2001 г., №10, с. 25-31
5. Майерс Р. и др. // *Анализ генома. Методы*, Мир, 1990 г., с. 123-175
6. Фогель Ф., Матульски А. *Генетика человека*, М., Мир, 1989 г., т.1, 308 с.
7. Edwards S. M. e.a. // *Hum. Mut.*, 2001, v.17, p. 220-232
8. Fodde R., Losekoot M. // *Hum. Mutat.*, 1994, v.3, №2, p. 83-94
9. Gauguier D. e.a. // *Nature Genet.*, 1996, v.12, p. 38-43
10. Glavac D., Dean M. // *Hum. Mutat.*, 1993, v.2, №5, p. 404-414
11. Goltsov A. A. e.a. // *Am. J. Hum. Genet.*, 1992, v.51, p. 627-636
12. Hacia J. G. e.a. // *Mol. Psychiatry*, 1998, v.3, №6, p. 483-492
13. Hamer D. N. e.a. // *Science*, 1993, v.261, p. 321-327
14. Hastedt S. J. e.a. // *Am. J. Hum. Genet.*, 1994, v.55, p. 738-746
15. Hertz J. M. e.a. // *Hum. Mutat.*, 2001, v.18, №2, p. 141-148
16. Ivaschenko T. e.a. // *J. Mol. Med.*, 2002, v.80, p. 39-43
17. Jeunemaitre X. e.a. // *Nature Genet.*, 1993, №1, p. 72-75
18. Landegren U. N. // *BioAssays*, 1993, v.15, №11, p. 761-765
19. Larson N. G. e.a. // *Am. J. Hum. Genet.*, 1992, v.50, p. 360-363
20. Lin D. e.a. // *Hum. Mutat.*, 2001, v.18, p. 42-51
21. Macleod K. // *Cur. opin. in genet and devel.*, 2000, v.10, p. 81-93
22. Macville M. e.a. // *Cancer Res.*, 1999, v.59, p. 141-150
23. Matsuo T. e.a. // *Tromb. Res.*, 1992, №65, p. 495-505
24. Mein C. A. e.a. // *Nat. Genet.*, 1998, v.19, №3, p. 297-300
25. Mostanchinolo M. L. e.a. // *Hum. Mutat.*, 2001, v.18, p. 32-41
26. Muminov T. A., Beisembayeva Sh. A., Amireev S. A. e.a. // *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, v.9, 11, 2005, sup.1, p. S101
27. Mutch M. G. e.a. // *Hum. Mutat.*, 1999, v.13, p. 175-186
28. Neumann P. E. e.a. // *Nature Genet.*, 1994, v.6, p. 357-362
29. Newton C. R. e.a. // *Lancet*, 1989, v.30, p. 1481-1482
30. Ngo I. S. L. e.a. // *Hum. Genet.*, 1991, v.87, p. 613-617
31. Nichols R. D., Knepper J. L. // *Ann. Rev. Genomics Hum. Genet.*, 2001, v.15, p. 153-175
32. Nishina P. M. e.a. // *PNAS, USA*, 1992, №89, p. 708-712
33. Orita M. e.a. // *PNAS, USA*, 1989, v.86, p. 2766-2770

УДК618/177-089/888/11

СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В ЛЕЧЕНИИ БЕСПЛОДИЯ В УКРАИНЕ

А. М. Юзько, Т. А. Юзько, В. А. Юзько, Н. Г. Руденко

Кафедра акушерства и гинекологии факультета последипломного образования Буковинского государственного медицинского университета, КУОЗ «Медицинский центр лечения бесплодия», г. Черновцы, ГУ «Центр медицинской статистики МЗ Украины», Украина, Киев

АННОТАЦИЯ

В Украине в 2012 году было зарегистрировано 44 707 случаев женского и 11 941 мужского бесплодия (в 2011 году, соответственно, 44 071 и 12 354 случая). В 2011 году было выполнено 12 775 циклов вспомогательных репродуктивных технологий лечения бесплодия (ВРТ) (в 2010 году – 11 144), что составило 280 на 1 млн. населения. Частота наступления беременности на 100 начатых циклов ВРТ в Украине в 2011 году составила 37,8% (в 2010 – 37,4%).

Ключевые слова: бесплодие, вспомогательные репродуктивные технологии.

Ключевые слова: бесплодие, вспомогательные репродуктивные технологии.

Введение. Несмотря на существенные успехи репродуктивной медицины, проблема диагностики и лечения бесплодия остается актуальной [1]. Демографическая ситуация в Украине диктует необходимость совершенствования новых методов лечения бесплодия [2]. Активно развивается методология вспомогательных репродуктивных технологий [3]. В то же время частота их применения в Украине продолжает оставаться низкой, что связано с недостаточной информированностью населения об эффективности лечения бесплодия с помощью этих технологий, малым освещением данной проблемы в средствах массовой информации, плохой осведомленностью врачей по применению технологий в лечении бесплодия [4,5,7,8,9].

Цель исследования. Анализ информационно-статистической документации о бесплодии и вспомогательные репродуктивные технологии в Украине за период с 1999 по 2012 годы.

Материал и методы. Проведен анализ статисти-

стических отчетов – формы №41 («Отчет о вспомогательных репродуктивных технологиях», утвержден приказом Минздрава Украины 10.12.2001 №489 и зарегистрирован в Министерстве юстиции 25.12.2001 под №1068/6259) ГУ «Центр медицинской статистики Минздрава Украины».

Отчеты учреждений здравоохранения, занимающихся лечением бесплодия методами вспомогательных репродуктивных технологий, носят ретроспективный характер и дают возможность проанализировать конечные результаты начатых лечебных циклов. Так, отчеты о начавшихся лечебных циклах в 1999 году были предоставлены в 2001 отчетном году, ... , о начавшихся циклах в 2011 году, соответственно, в 2013 отчетном году.

Результаты исследования и их обсуждение. Известно, что частота женского бесплодия составляет 30%, мужского – 30%, сочетанного – 30% и неясного происхождения – 10% [6]. В то же время структура бесплодия в Украине в 2011 г. следующая: 78,9% – женское бесплодие, 21,1% – мужское (рис. 1).

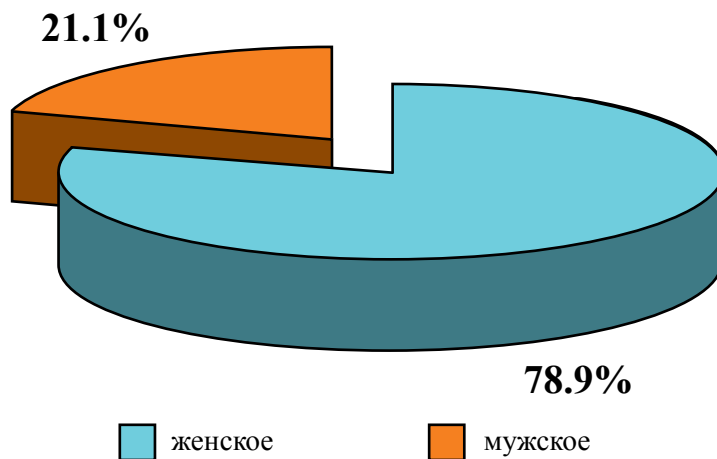


Рисунок 1 – Структура бесплодия в Украине (2012 г.)

По данным государственных статистических отчетов в Украине в 2012 году было зарегистрировано 44 707 случаев женского бесплодия и 11 941 случай мужского бесплодия, в 2011 году, соответственно, 44 071 и 12 354 случая. Зарегистрировано впервые в жизни случаев женского бесплодия 12 579, а мужского – 3712 (в 2011 году, соответственно, 12 566 и 4159 случаев).

За 2001-2005 годы частота женского и мужского бесплодия регистрировалась почти на одном уровне (табл. 1). С 2006 года наблюдается рост частоты регистрации случаев мужского бесплодия почти в 2 раза. Но частота распространенности женского бесплодия продолжает оставаться выше мужского (в 3,7 раза в 2012 году). У женщин в 3,4 раза выше, чем у мужчин, заболеваемость, т.е. впервые выявленных в жизни случаев бесплодия.

Таблица 1 – Женское и мужское бесплодие в Украине (2001-2012 годы)

Показатели	Годы											
	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Всего случаев женского бесплодия	37044	36274	37385	38208	36949	43715	42097	43134	42038	42987	44071	44707
Зарегистрировано впервые в жизни случаев женского бесплодия	12290	12070	12058	12476	12119	13233	13072	13175	12428	12785	12566	11941
Всего случаев мужского бесплодия	4243	4357	4609	5892	5296	9945	8822	10692	10934	13057	12354	12579
Зарегистрировано впервые в жизни случаев мужского бесплодия	2251	2141	2187	2636	2647	3395	2936	4592	4312	5048	4159	3712

Частота регистрации бесплодия на отдельных территориях Украины колеблется в значительных пределах. Высокий уровень диагностики женского бесплодия в 2012 году был зарегистрирован в Запорожской – 17,24 (в 2011 – 15,53 на 1000 женщин фертильного возраста), Винницкой – 4,40 (в 2011 – 4,20) и Волынской – 4,30 (в 2011 – 4,11) областях. Низкий уровень диагностики женского бесплодия был в Ровенской – 2,27 (в 2011 – 2,40) и Луганской – 2,35 (в 2011 – 2,32) областях.

Высокий уровень диагностики мужского бесплодия за этот период был зарегистрирован в Запорожской – 12,44 (в 2011 – 11,15 на 1000 мужчин детородного возраста) и Одесской – 1,90 (в 2011 – 1,90) областях. Низкий уровень диагностики мужского бесплодия был в Черновицкой – 0,03 (в 2011 – 0,04 на 1000 мужчин) области.

В Украине, по состоянию на начало 2013 года, работают 36 медицинских учреждений, которые занимаются вспомогательными репродуктивными технологиями, в том числе 6 государственного подчинения. Членами Украинской Ассоциации репродуктивной медицины являются все учреждения, кроме двух: «Клиники проблем планирования семьи» (г. Киев) и клиники «Вио-Тех-Сом» (г. Киев). Ежегодно, все медицинские учреждения, которые занимаются вспомогательными репродуктивными технологиями обязаны сдавать отчеты в Минздрав Украины согласно приказу №41 (Национальный реестр). На основе этих данных формируется отчет в Европейскую Ассоциацию репродукции человека и эмбриологии (ESHRE).

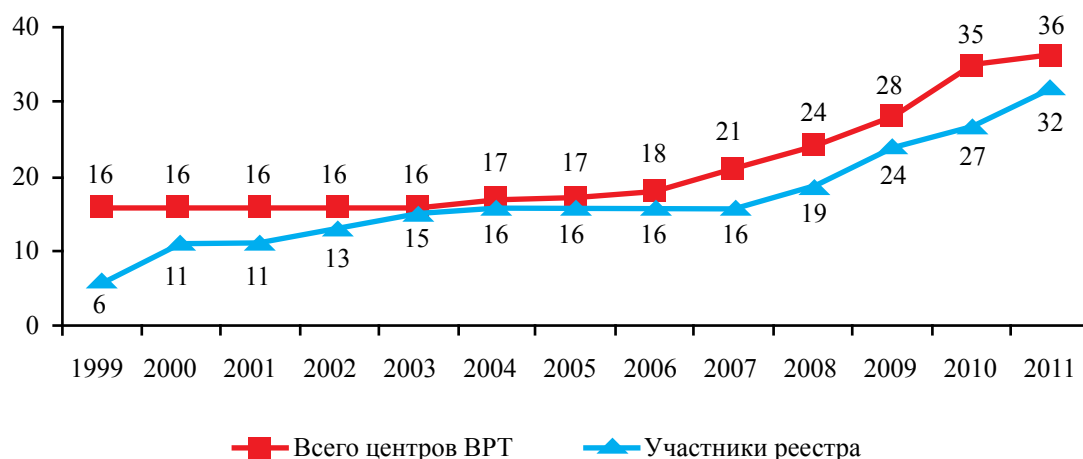


Рисунок 2 – Реестр отчетности медицинских учреждений ВРТ в Украине

В 2011 году циклы не проводили 3 центра репродукции человека: Клиника репродуктивной медицины «ВиоТехСом» в Киеве, Центр репродуктивной медицины «Боголюбы» в Волынской области, Запорожский областной центр реабилитации репродуктивной функции человека в Запорожской области. Клиника проблем планирования семьи (г. Киев) отказалась предо-

ставить отчет о начавшихся циклах в 1999, 2000, 2001, 2002, 2003, 2004, 2005, 2006, 2007, 2008, 2009, 2010, 2011 годах (рис. 2).

В 2011 году было начато 12 775 лечебных циклов, в течение которых предусматривалось проведение лечения бесплодия методами вспомогательных репродуктивных технологий и мониторинг роста фолликулов (рис. 3).

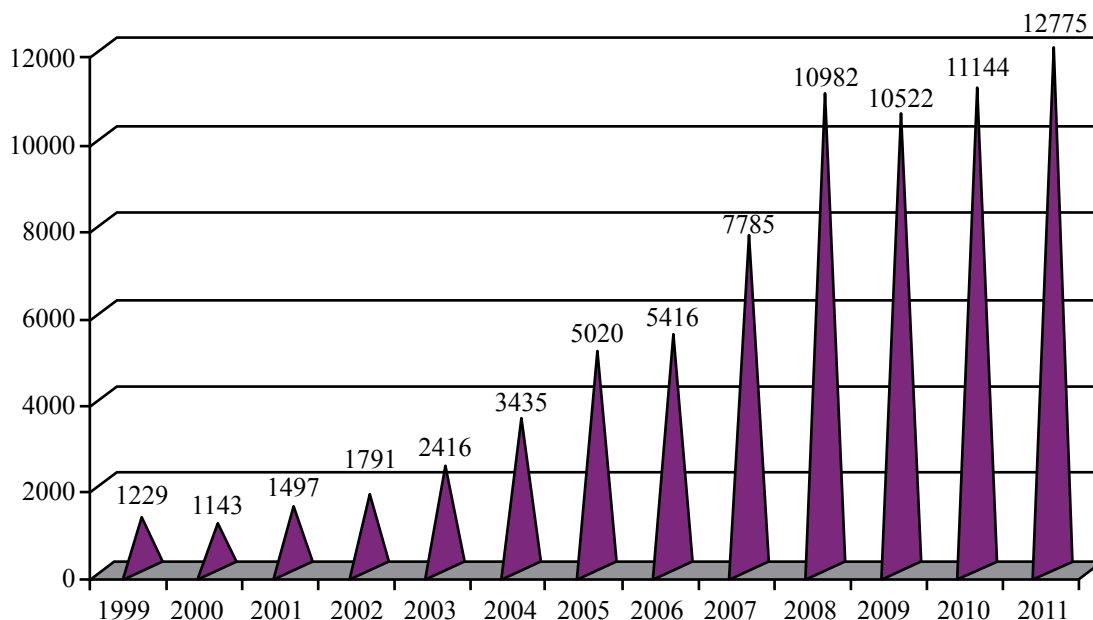


Рисунок 3 – Количество начатых циклов вспомогательных репродуктивных технологий в Украине

В структуре начатых циклов в 2011 году ICSI составили 45,9% (интрацитоплазматическое введение сперматозоида), ЭКО – 24,4% (оплодотворение in vitro – IVF), циклы с переносом криоконсервиро-

ванных эмбрионов – 17,8% (Crio), донация ооцитов – 9,9% (DO), MESA-TESE – 1,5% и циклы с проведением биопсии эмбриона – 0,5% (Biops. embr.) (рис. 4).

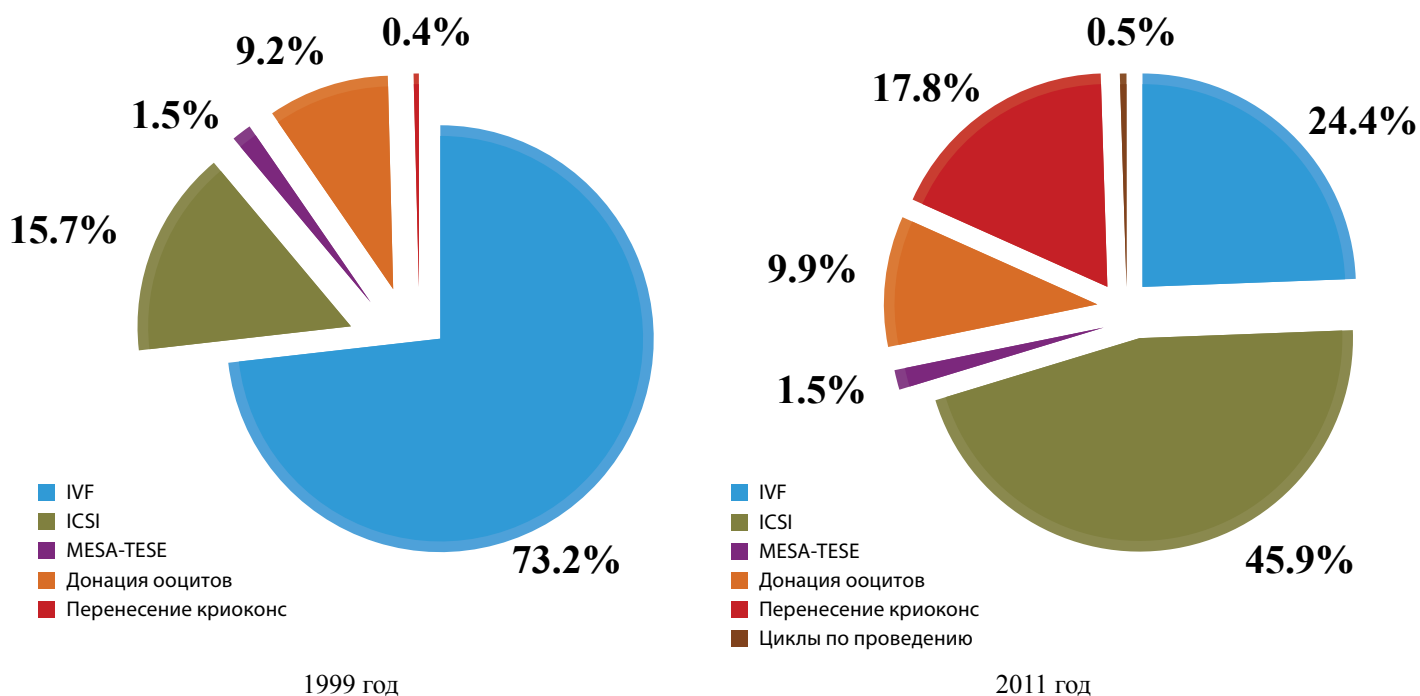


Рисунок 4 – Структура начатых лечебных циклов ВРТ в Украине

Среди причин бесплодия, при начатых циклах в 2011 году, в 33,96% случаев регистрировались сочетанные факторы, только трубный фактор – в 23,88%,

иной женский фактор – в 22,63%, только мужской фактор – в 15,02% и идиопатическое бесплодие – в 4,06% случаев (рис. 5).

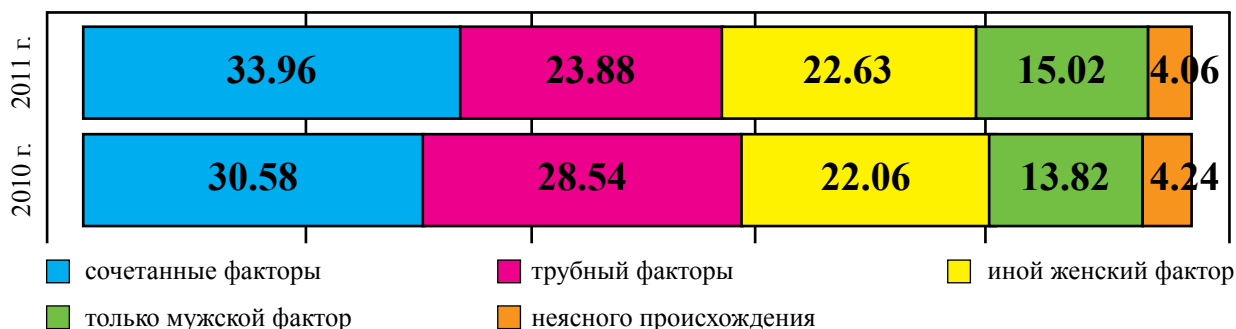


Рисунок 5 – Причины бесплодия при начатых лечебных циклах ВРТ в Украине, %

Характеризуя возраст пациенток, следует отметить, что среди начатых циклов возрастная группа 30-34 года за последний год составила наибольший процент (32,59%), далее идет возрастная группа 35-39 лет (27,61%) и 25-29 лет (19,23%). Пациентки в

возрасте старше 40 лет составляли 17,09%, менее 25 лет – 3,03%.

Частота наступления беременности на 100 начатых циклов ВРТ в Украине в 2011 году составила 37,8% (в 2010 – 37,4%) (рис. 6).

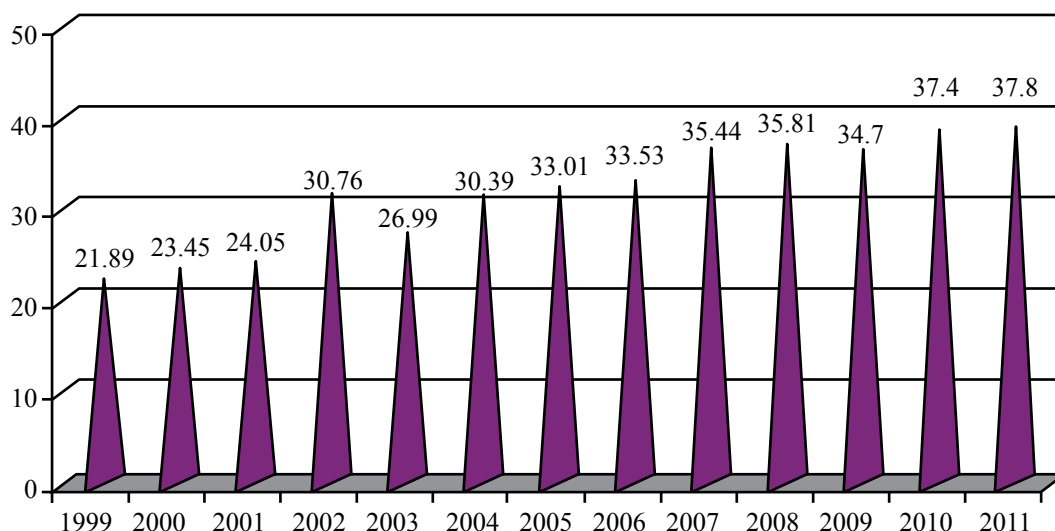


Рисунок 6 – Частота клинических беременностей на 100 начатых лечебных циклов по методам вспомогательных репродуктивных технологий в Украине

По частоте наступления беременности, технологии ВРТ распределились следующим образом: ЭКО – 38,95%, ICSI – 38,17%, перенос криокон-

сервированных эмбрионов – 33,32%, циклы с донацией ооцитов – 41,35% и циклы биопсией эмбриона – 26,32 % (табл. 2).

Таблица 2 – Результаты циклов ВРТ в Украине за 2010/2011 годы

Наименование	IVF	ICSI	DO	Crio	Biops. embr.
Клинических беременностей (% к начатым циклам)	38,04/ 38,95	39,16/ 38,17	40,49/ 41,35	31,02/ 33,32	28,57/ 26,32
из них:					
– многоплодных	22,08/ 21,32	23,01/ 24,24	25,81/ 28,41	20,03/ 20,32	20,83/ 33,33
– эктопических	3,12/ 1,73	1,85/ 1,56	0,41/ 0,19	1,64/ 1,58	4,17/ 0
– спонтанных аборт	17,20/ 19,84	9,15/ 12,14	11,18/ 16,12	17,34/ 14,51	8,33/ 13,33
– с врожденными пороками развития	0,09/ 0,25	0,11/ 0	0,20/ 0,38	0,15/ 1,06	0/ 0

На 100 начатых циклов ВРТ в 2011 году эктопическая беременность отмечена в 0,56% случаев, аборт по медицинским показаниям был в 0,31% случаев, аборт

спонтанный – в 5,67% случаев. Роды одним живым плодом были в 22,16%, а двумя и более живыми плодами в 6,82% случаев с бесплодием (табл. 3).

Таблица 3 – Окончание клинических беременностей при циклах вспомогательных репродуктивных технологий в Украине

Год начатых лечебных циклов ВРТ	На 100 начатых циклов				
	Эктопическая беременность	Аборт по медицинским показаниям	Аборт спонтанный	Роды одним живым плодом	Роды двумя и более живыми плодами
1999	0,33	0,08	4,23	7,49	2,28
2000	0,09	0,09	4,37	10,76	5,69
2001	0,60	0,33	3,67	11,62	6,75
2002	0,73	0,00	3,96	14,01	8,88
2003	0,87	0,21	3,52	13,33	8,03
2004	0,79	0,12	7,02	15,63	5,79
2005	1,04	0,22	6,08	19,06	5,28
2006	1,20	0,28	7,05	17,26	5,61
2007	1,26	0,03	5,28	20,49	6,64
2008	0,65	0,26	4,12	20,95	8,78
2009	0,79	0,11	4,84	19,52	7,69
2010	0,75	0,15	4,89	21,49	7,05
2011	0,56	0,31	5,67	22,16	6,82

Родилось живыми после начавшихся в 2011 году лечебных циклов с помощью вспомогательных репродуктивных технологий 4568 младенцев, из них в сроке 22-27 недель – 52, сроке 28 недель и более – 4516. Мертворождаемость

среди младенцев, родившихся после начавшихся в 2011 году лечебных циклов с помощью вспомогательных репродуктивных технологий, составила 6,97 (в 2010 году – 2,23) на 1000 родившихся живыми и мертвыми (табл. 4).

Таблица 4 – Родилось живыми, мертвыми и с врожденными пороками детей с 22 недели беременности и более при начатых лечебных циклах в 2011 году по методам ВРТ в Украине

Родилось	Всего	Виды циклов					
		IVF	ICSI	MESA-TESE	Донация ооцитов	Перенос криоконсервированных эмбрионов	Циклы с проведением биопсии эмбриона
Живыми	4568	1103	2239	60	467	691	18
– 22-27 недель	52 (1,1%)	31 (2,8%)	5 (0,2%)	0	8 (1,7%)	8 (0,8%)	0
– 28 недель и больше	4516 (98,9%)	1072 (97,2%)	2234 (99,8%)	60 (100%)	459 (99,6%)	673 (99,2%)	18 (100%)
Мертвыми	32	10	15	0	0	7	0
– 22-27 недель	22 (68,8%)	6 (60%)	12 (80%)	0	0	4 (57,1%)	0
– 28 недель и больше	10 (31,2%)	4 (40%)	3 (20%)	0	0	3 (42,9%)	0
С врожденными пороками	15 (0,33%)	3 (0,27%)	0	2 (3,33%)	2 (0,43%)	8 (1,31%)	0

Всего в Украине родилось живыми после использования лечебных циклов по методам вспомогатель-

ных репродуктивных технологий с 1999 года 25 014 детей (рис. 7).

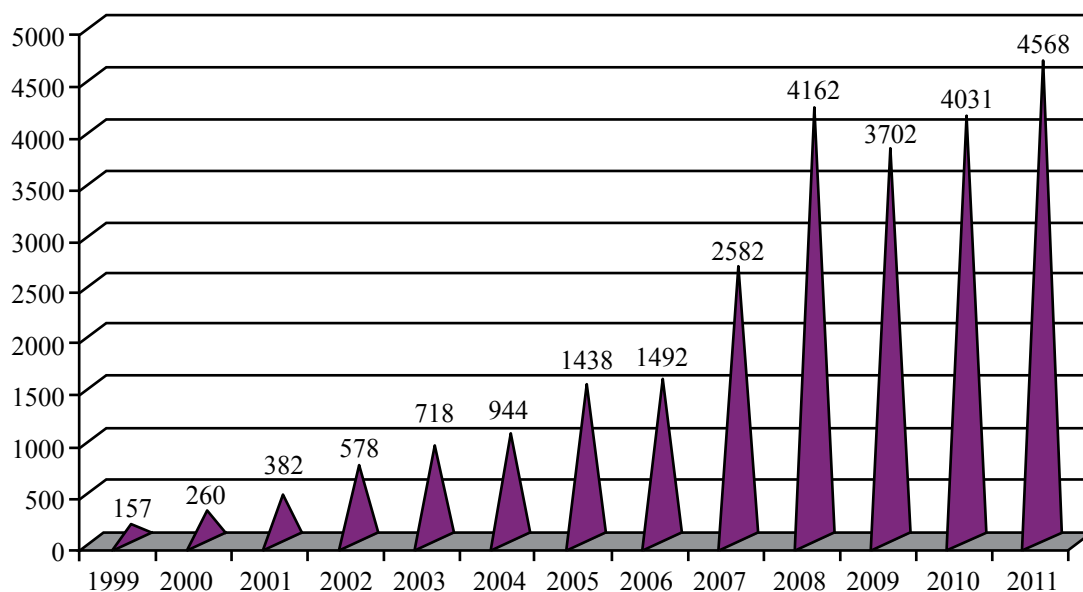


Рисунок 7 – Динамика рождаемости в циклах ВРТ в Украине

Вывод

Специфическая структура и широкий диапазон колебания показателей распространенности женского и мужского бесплодия на отдельных территориях Украины требуют внимания специалистов к качеству диагностики и полноте регистрации. Эффективность вспомогательных репродуктивных технологий в Украине соответствует европейским показателям, но количество циклов остается низкой. Нарушение медицинскими учреждениями при-

каза Минздрава Украины по отчетности использования ВРТ сопровождается неполным освещением достижений репродуктивной медицины в Европейском регистре.

Перспективы дальнейших исследований

Продолжить работу над формированием правовой, экономической и научной базы для развития репродуктивной медицины.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Допоміжні репродуктивні технології в Україні / [Юзько О. М., Жилка Н. Я., Руденко Н. Г. та ін.]: Зб. наук. праць співробітників НМАПО ім. П.Л.Шурика. Випуск 16, книга 3. – К., 2007 г. – с. 26-29
2. Организация системы оказания специализированной помощи бесплодным супружеским парам в Украине / [Чайка В. К., Акимова И. К., Попова М. В. и др.]. // Современные направления амбулаторной помощи в акушерстве и гинекологии. – Д., ООО Лебедь, 2003 г. – с. 108-109
3. Юзько Т. А. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2007 г., 1, с. 130-133
4. Юзько О. М., Юзько Т. А. Медицинские аспекты здоровья женщины. 2009 г., 3(20), с. 50-55
5. Юзько О. М., Юзько Т. А. Здоровье женщины. 2009 г., 3(39), с. 201-204
6. Юзько О. М., Юзько Т. А. Жіночий лікар. 2010 г., 2(28), с. 30-34
7. Michael J. Davies, Vivienne M. Moore, Kristyn J. Willson et al. *The New England Journal of Medicine*. 2012; 366; p. 1803-1813
8. Liebaers I., Desmyttere S., Verpoest W. et al. *Human Reproduction*. 2010, 25(1), p. 275-282
9. Wennerholm U. B., Söderström-Anttila V., Bergh C. et al. *Human Reproduction*. 2009, 24(9), p. 2158-2172

ТҮЙІНДЕМЕ

УКРАИНАДА БЕДЕУЛІКТІ ЕМДЕУДІҢ ҚОСЫМША РЕПРОДУКТИВТІ ТЕХНОЛОГИЯСЫН ПАЙДАЛАҢУ ЖАҒДАЙЫ МЕН КЕЛЕШЕГІ

А. М. Юзько, Т. А. Юзько, В. А. Юзько, Н. Г. Руденко

Буковинский мемлекеттік медициналық университетінің дипломнан кейінгі білім беру факультетінің акушерлік және гинекология кафедрасы, Ченовцы қ, «Бедеулікті емдеудің медициналық орталығы» КУОЗ, Киев, «Украинаның ДМ медициналық статистикалау орталығы», Украина, Киев

2012 жылы Украинада әйел бедеулігінің 44707 жағдайы және ер адамдардың бедеулігінің 11 941 (2011 жылы сәйкесінше, 44 071 және 12654 жағдайы) тіркелді. 2011 жылы бедеулікті емдеудің қосымша репродуктивті технологиясынның 12 775 кезеңі орындалды (2010 жылы 11 144) ол 1 млн. тұрғынға 280 құрады. 2011 жылы Украинада басталған 100 ҚРТ кезеңдерерінде жүктіліктің басталу жиілігі 37,8% (2010 жылы – 37,4%) құрады.

Түйін сөздер: бедеулі, қосымша репродуктивті технологиялары.

SUMMARY

STATUS AND PROSPECTS OF THE SUBSIDIARY REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES IN THE TREATMENT OF INFERTILITY IN UKRAINE

Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Postgraduate Education Bukovina State Medical University, Kuoza “Medical Center for treatment of infertility” Chernivtsi, PI “Center for Health Statistics Ministry of Health of Ukraine” Ukraine, Kiev

A.M. Yuzko, T.A. Yuzko V.A. Yuzko, N.G. Rudenko

In Ukraine were registered 44 707 cases of women’s and 11 941 male infertility (in 2011 were, accordingly, 44 071 and 12 354 cases) in 2012. There were performed 12 775 cycles of assisted reproductive technologies infertility treatment (VRT) (in 2010 were 11 144 cases) In 2011, which amounted to 280 per 1 million population. Pregnancy rate per 100 initiated VRT cycles in Ukraine amounted to 37.8% (in 2010 - 37.4%) in 2011.

Keywords: infertility, assisted reproductive technologies.

УДК 618.111-007.1

ЛЕЧЕНИЕ БЕСПЛОДИЯ, СВЯЗАННОГО С СИНДРОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Ж. Б. Тайбагарова

Институт репродуктивной медицины, Центр ЭКО,
Казахстан, Алматы

АННОТАЦИЯ

В обзоре рассмотрено лечение бесплодия, обусловленного синдромом поликистозных яичников. Определено место ВРТ в лечении бесплодия у пациенток в СПКЯ, определены показания к консультации и хирургическому лечению СПКЯ, осложненного женским бесплодием.

Ключевые слова: Бесплодие, синдром поликистозных яичников, ЭКО.

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) считается одной из ведущих причин женского бесплодия и наиболее частой эндокринной проблемы у женщин репродуктивного возраста. СПКЯ затрагивает приблизительно 6-10% всех женщин, некоторые из которых могут даже не знать, что данный синдром присутствует у них.

Было проведено 3 рабочих совещания по СПКЯ. Первый консенсус, принятый под руководством ESRE (Европейское общество репродуктологии и эмбриологии) и ASRM (Американское общество репродуктивной медицины) в 2003 году в Роттердаме (Нидерланды) был посвящен диагностическим критериям СПКЯ. Второй в 2007 г. в Салониках (Греция) – лечению бесплодия при СПКЯ. Третий в 2010 г. в Амстердаме (Нидерланды) – состоянию здоровья женщин с СПКЯ.

В овуляторном менструальном цикле один из антральных фолликулов достигает зрелости быстрее, чем другие; в результате разрыва зрелого фолликула яйцеклетка попадает в фаллопиеву трубу, где происходит оплодотворение. Остальные фолликулы (иногда сотни) будут подвергнуты атрезии. В случае поликистоза яичников, антральных фолликулов гораздо больше, чем обычно, что вызывает гормональный дисбаланс, который приводит к другим симптомам. СПКЯ характеризуется накоплением множества незрелых яйцеклеток, видимыми на УЗИ «виноградными гроздьями» или «нитью жемчуга по периферии яичника», которые ошибочно называют кистами, при этом яичник может быть увеличен в размере. Процесс овуляции управляется гипоталамусом путем регуляции (посредством гонадотропин-рилизинг гормона) выделения гормонов, секретируемых передней долей гипофиза: ЛГ и ФСГ. В фолликулярной (предовуляторной) фазе менструального цикла фолликул яичника претерпевает ряд трансформаций под воздействием ФСГ. При достижении фолликулом определенного размера и функциональной активности, под влиянием выделяемых фолликулом эстрогенов формируется овуляторный пик ЛГ, который запускает «созревание» яйцеклетки (первое деление мейоза). После созревания в фолликуле формируется разрыв, через который яйцеклетка покидает фолликул. Между овуляторным пиком ЛГ и овуляцией проходит около 36-48 часов. В течение постовуляторной фазы (фазы желтого тела) яйцеклетка обычно перемещается по фаллопиевой трубе в направлении матки. Если произошло оплодотворе-

ние яйцеклетки, то на 3-4 день эмбрион попадает в полость матки и происходит процесс имплантации. Если оплодотворение не произошло, яйцеклетка погибает в фаллопиевой трубе в течение 24 часов. Предполагают, что СПКЯ имеет полигенный тип наследования [1]. Семейный анамнез большинства пациенток с СПКЯ отягощен по ожирению, СД-2 и другими признаками метаболического синдрома.

Патогенез

1. В основе патогенеза лежит гиперпродукция андрогенов яичниками; наряду с этим в избыточных количествах могут продуцироваться и надпочечниковые андрогены. Причина нарушения функции яичников не вполне понятна. Так, описано нарушение активности фермента P450c17a, но, вероятно, это не первичный дефект, а маркер повышения стероидпродуцирующей активности яичника.

2. При СПКЯ определяется повышение частоты и амплитуды продукции гонадотропин-рилизинг-гормона, в результате чего повышается продукция ЛГ; вероятно это является следствием ановуляции и низкого уровня прогестерона. Избыток ЛГ способствует повышению продукции андрогенов клетками теки и их гиперплазии.

3. У части пациентов с СПКЯ имеется той или иной выраженности ожирение и, как следствие, гиперинсулинемия. Рецепторы инсулина и ИРФ-1 обнаруживаются в строме яичника, при этом инсулин в присутствии ЛГ может стимулировать продукцию андрогенов. Кроме того, инсулин способствует снижению уровня глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), что усугубляет гиперандрогению, т.к. способствует увеличению уровня свободных фракций андрогенов и эстрогенов.

4. Гиперандрогения препятствует нормальному росту фолликулов и способствует формированию мелких фолликулярных кист и кистозной атрезии фолликулов (поликистоз). При СПКЯ происходит 3-6-кратное увеличение размеров яичников; у большинства пациентов выявляется склерозирование и значительное утолщение белочной оболочки.

Диагностика СПКЯ

Последнее определение синдрома поликистозных яичников сформулировано в 2003 году консенсусом европейских экспертов, сформированным в Роттердаме [2].

По этому определению, диагноз ставится, если у пациентки присутствуют одновременно любые два из трех следующих признаков, если при этом исключены другие причины, способные вызывать поликистоз яичников:

1. Симптомы избыточной активности или избыточной секреции андрогенов (клинические или биохимические);
2. Олигоовуляция или ановуляция;
3. Поликистозные яичники при ультразвуковом исследовании органов брюшной полости.

Учитывая то, что СПКЯ является диагнозом исключения, необходимо дифференцировать его с гиперандрогениями при синдроме или болезни Кушинга, ВДКН (врожденная дисфункция коры надпочечников), андроген-секретирующими опухолями, синдромом HAIRAN, а также возможными ановуляторными состояниями при гипогонадотропном гипогонадизме, гипергонадотропном гипогонадизме, гипотиреозе, гиперпролактинемии.

Дифференциальная диагностика с синдромом или болезнью Иценко-Кушинга проводится по клиническим проявлениям, суточному содержанию кортизола в моче.

При ВДКН, неклассической форме, базальный уровень 17 ОН более 2-3 нг/мл. Проводят тест с АКТГ, определяется содержание кортизола в крови через полчаса и час после введения адренокортикотропного гормона. При этом отмечается повышение уровня кортизола более 10 нг/мл. Подтверждение диагноза после ПЦР диагностики мутаций СУР 21.

При андроген-секретирующих опухолях – клиника быстрого прогрессирования гиперандрогении, более чем двукратное повышение любого андрогена (прогестерона) и наличие образования в малом тазу и/или области надпочечников.

Синдром HAIRAN (Hyperandrogenic-Insulin Resistant-Acanthosis Nigricans) является специфическим подтипом СПКЯ и характеризуется гиперандрогенией, ановуляцией, выраженной инсулинорезистентностью, гиперинсулинемией и acanthosis nigricans. HAIRAN сопровождается более выраженными метаболическими расстройствами и васкулярной дисфункцией, включая диабет II типа, гипертензию, кардио-васкулярные заболевания. Синдром сопровождается более выраженной андрогенизацией, что на ранних этапах диагностики может являться поводом заподозрить андрогенпродуцирующую опухоль.

Ановуляторные состояния при гипогонадотропном гипогонадизме (снижен уровень ФСГ и ЛГ), гипергонадотропном гипогонадизме (повышен уровень ФСГ и ЛГ), гипотиреозе (повышен уровень ТТГ), гиперпролактинемии (повышен уровень ПРЛ) легко исключаются после анамнеза, осмотра и исследования гормонального статуса пациенток.

Лечение бесплодных женщин с СПКЯ

Лечение бесплодных женщин с СПКЯ сопровождается множеством противоречий [3]. До начала какого-либо вмешательства следует провести консультирование с акцентом на образ жизни, в особенности – снижение веса, курение и употребление алкоголя. Рекомендуемым лечением первой линии с целью индукции овуляции является антиэстрогенкломифена цитрат (СС). Рекомендуемым лечением второй линии,

в случае, если СС не вызывает наступления беременности, являются либо экзогенные гонадотропины, либо лапароскопическая операция на яичниках. Использование экзогенных гонадотропинов ассоциируется с повышением вероятности многоплодной беременности. Лапароскопическая операция на яичниках оказывается эффективной менее чем у 50% женщин, и при таких обстоятельствах необходимо дополнительное применение препаратов, направленных на индукцию овуляции. Рекомендуемым лечением третьей линии является экстракорпоральное оплодотворение. Недостаточно доказательств в настоящее время рекомендовать для клинического применения индукции овуляции ингибиторы ароматазы. Даже одноплодные беременности при СПКЯ ассоциируются с повышенным риском для здоровья как матери, так и плода [4].

Ожирение неблагоприятно влияет на репродукцию и ассоциируется с ановуляцией, потерями беременности и поздними осложнениями беременности. Доказательные схемы лечения ожирения пока не разработаны, но опыт лечения ожирения подтверждает необходимость изменения образа жизни, ограничение калорий и повышение физической активности. Идеальное значение снижения веса неизвестно, но 5% может быть клинически значимым. Лечение ожирения должно предшествовать индукции овуляции.

Кломифенцитрат. Стартовая доза СС обычно составляет 50 мг в сутки в течение 5-ти дней, начиная со 2-5 дня цикла после начала спонтанного или индуцированного прогестинами кровотечения. Рекомендуемая максимальная доза 150 мг в сутки. Основными факторами, которые позволяют прогнозировать результат лечения, являются ожирение, гиперандрогения и возраст. Приблизительно у 75-80% пациенток имеется овуляция, но вероятность наступления беременности около 22% на овуляторный цикл [5,6,7].

Лечение не должно превышать шести овуляторных циклов. Кумулятивная частота живорождения составляет от 50 до 60% [6]. Частота многоплодных беременностей менее 10%, частота синдрома гиперстимуляции яичников невысока [7]. Побочные эффекты: приливы, головные боли, нарушение зрения, антиэстрогенный эффект на эндометрий и цервикальную слизь.

Не имеется четких преимуществ дополнительного применения метформина [8,9] или дексаметазона [10] в схемах стимуляции СС. Использование метформина пациентками с СПКЯ должно быть рекомендовано только при наличии нарушенной толерантности к глюкозе [8,11]. Непосредственное использование этого препарата с целью индукции овуляции не рекомендуется.

Необходимы дополнительные исследования для демонстрации эффективности и безопасности ингибиторов ароматазы. Тамоксифен не имеет разрешения для применения с целью индукции овуляции. Его можно рассматривать как альтернативу СС.

Для пациенток с СПКЯ рекомендованы к применению низкодозовые схемы гонадотропинов (37.5-75 МЕ в сутки) с целью снижения рисков СГЯ.

Нарастающая схема (step-up): начало введения гонадотропинов с 37.5-75 МЕ в сутки, через неделю, при отсутствии развития фолликула, еженедельное увеличение дозы на 50-100%.

Понижающая схема (step-down): начало введения гонадотропинов со 100 МЕ в сутки с последующим ступенчатым снижением дозы. Мониторинг при понижающей схеме требует большего опыта врача.

Комбинированный подход с повышением и понижением доз.

Ультразвуковой мониторинг проводится перед началом каждого лечебного цикла. До начала индукции овуляции необходимо сообщить пациентке о риске наступления многоплодной беременности и согласовать критерии прекращения стимуляции. Прекратить стимуляцию необходимо при наличии более 2 фолликулов диаметром > 14 мм [12] или более 5-ти фолликулов диаметром > 10 мм [13]. Рекомендовано отказаться от применения ХГЧ при наличии 2 и более фолликулов более 16 мм и еще 2 фолликулов более 14 мм.

Монофолликулярная овуляция достигается в 70%. Частота наступления беременности около 20% [14].

Продолжительность терапии гонадотропинами не должна превышать шести циклов.

Показаниями к лапароскопической операции на яичниках являются: резистентность к СС, у женщин со стойкой гиперсекрецией ЛГ, если у пациентки есть другие

показания для лапароскопии, отдаленное проживание от клиники, что исключает возможность мониторинга.

Используются в настоящее время монополярная электрокаутеризация (диатермия) или лазер. Большинство авторов наносят от четырех до десяти насечек, большее количество ассоциируется с преждевременным истощением яичников [15,16]. Яичникам должно наноситься минимальное повреждение.

Лапароскопические операции на яичниках не следует применять по показаниям, не имеющим отношения к бесплодию, а также проводить их повторно.

Экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) является приемлемым вариантом лечения. При неэффективности снижения веса, антиэстрогенной терапии или лапароскопической операции на яичниках можно пропустить стимуляцию гонадотропинами, как дорогостоящий метод, связанный с рисками многоплодной беременности, с рисками СГЯ и рекомендовать ЭКО. ЭКО показано у женщин с СПКЯ в сочетании с поражением маточных труб, тяжелом эндометриозе, необходимости предимплантационной генетической диагностики, мужском факторе.

В схемах стимуляции овуляции обосновано применение внутриматочной инсеминации (ВМИ) [17,18,19].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Андреева Е.Н. «Молекулярно-генетические аспекты патогенеза синдрома поликистозных яичников», «Проблемы репродукции», № 6, 2007 г.
2. Rotterdam ESHRE/ARSM – sponsored consensus workshop group // *Hum Reprod Update*, 2004, 19, N 1, p. 41-47
3. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome // *Thessalonicki ESHRE\ARSM sponsored PCOS consensus Workshop Group*, 2007
4. Boomsma C. M., Eijkemans M.J., Hughes E.G., Visser G.H., Fauser B.C., Macklon N.S. A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update*, 2006, 12, p. 673-697
5. Hamond M. G., Hamle J.K., Tablert L.M. Factors affecting the pregnancy rate in clomiphene citrate induction of ovulation. *Obstet Gynecol*, 1983, 62, p. 196-202
6. Kousta E., White D.M., Franks S. Modern use of clomiphene citrate in induction of ovulation. *Hum Reprod Update*, 1997, 3, p. 359-365
7. Eijkemans M.J., Imani B., Mulders A.G., Laven J.S., Fauser B.C. High singleton live birth rate following classical ovulation induction in normogonadotrophic anovulatory infertility (WHO 2). *Hum Reprod Update*, 2003, 18, p. 2357-2363
8. Moll E., Bossuyt P.M., Korevaar J.C., Lambalk C.B., Veen van der F. Effect of clomifene citrate plus metformin and clomifene citrate plus placebo on induction of ovulation in women with newly diagnosed polycystic ovary syndrome: randomized double blind clinical train. *BMJ*, 2006, 332, p. 1485
9. Legro R.S., Barnhart H.X., Schlaff W.D. et al. Clomiphene, metformin, or both of infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*, 2007, 356, p. 551-566
10. Daly D.S., Walters C.A., Solo-Albors C.E., Tohan N., Riddick D.H. A randomized study of dexametasone in ovulation induction with clomiphene citrate. *Fertil Steril*, 1984, 41, p. 844-848
11. Legro R.S., Zaino R.J., Demers L.M., Kunselman A.R., Gnatuk C.L., Williams N.I., Donson W.C. The effects of metformin and rosiglitazone, alone and in combination, on the ovary and endometrium in polycystic ovary syndrome. *AM J Obstet Gynecol*, 2007, 196, p. 402-410
12. Farhi J., West C., Patel A., Jacobs H.S. Treatment of anovulatory infertility: the problem of multiple pregnancy. *Hum Reprod Update*, 1996, 11, p. 429-434
13. Dickey R.P., Taylor S.N., Lu P.Y., Sartor B.M., Rey P.H., Purzak R. Risk factors for high-order multiple pregnancy and multiple birth after controlled ovarian hyperstimulation: result of 4,062 intrauterine insemination cycles. *Fertil Steril*, 2005, 83, p. 671-683
14. Homburg R., Howles C.M. Low-dose FSH therapy for anovulatory infertility associated with polycystic ovary syndrome: rationale, results, reflections and refinements. *Hum Reprod Update*, 1999, 5, p. 493-499
15. Amer S.A., Li T.C., Cooke I.D. A prospective dose-finding study of the amount of thermal energy required for laparoscopic ovarian diathermy. *Hum Reprod Update*, 2003, 18, p. 1693-1698
16. Malkawi H.Y., Qublan H.S., Hamaideh A.H. Medical vs. surgical treatment for clomiphene citrate-resistant women with polycystic ovary syndrome. *J Obstet Gynecol*, 2003, 23, p. 289-293

17. Gerli S., Casini M.L., Unfer V., Costabile L., Bini V., Di Renzo G.C. Recombinant versus urinary follicle-stimulating hormone in intrauterine insemination cycles: prospective, randomized analysis of cost effectiveness. *Fertil Steril*, 2004, 82, p. 573-578
18. Mitwally M.F., Casper R.F. Aromatase inhibition reduces the dose of gonadotropin required for controlled ovarian hyperstimulation. *J Soc Gynecol Investing*, 2004, 11, p. 226-229
19. Palomba S., Falbo A., Orio F., Russo T., Tolino A., Annamaria C., Dale B., Zullo F. A randomized controlled trial evaluating metformin pre-treatment and co-administration in non-obese insulin-resistant women with polycystic ovary syndrome treated with controlled ovarian stimulation plus timed intercourse or intrauterine insemination. *Hum Reprod Update*, 2005, 20, p. 2879-2886

ТҮЙІНДЕМЕ

ПОЛИКИСТОЗДЫ АНАЛЫҚ БЕЗДІ СИНДРОМЫМЕН БАЙЛАНЫСҚАН БЕДЕУЛІТІ ЕМДЕУ (ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІН ШОЛУ)

Ж. Б. Тайбагарова

*Репродуктивті медицина институты, ЭКҰ орталығы,
Алматы, Қазақстан*

Шолуда поликистозды аналық безді синдромы деп аталатын, бедеулікті емдеу қарастырылған. ПКАС емделушілердің бедеулігін емдеуде ҚРТ орны анықталған, әйел бедеулігі асқынған, ПКАС кеңес беру мен хирургиялық емдеуге қатысты көрсеткіштері анықталған.

Түйін сөздер: Бедеулік, Поликистозды аналық бездердің синдромы, ЭКҰ.

SUMMARY

TREATMENT OF INFERTILITY ASSOCIATED WITH POLYCYSTIC OVARIAN SYNDROME (LITERATURE REVIEW)

Zh.B. Taibagarova

*The Institute of Reproductive Medicine, IVF Centre,
Almaty, Kazakhstan*

The review deals with the treatment of infertility associated with polycystic ovarian syndrome. The authors establish the role of ART in the treatment of infertility in PCOS patients and define the indications for consultation and surgical treatment of PCOS, complicated by female infertility.

Key words: Infertility, polycystic ovarian syndrome, IVF.

ИММУНОЛОГИЯ НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Н. М. Мамедалиева, А. Р. Аимбетова, Л. С. Дзоз

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии,
Казахстан, Алматы

АННОТАЦИЯ

В статье изучены в динамике некоторые параметры системы иммунитета. Определена их роль в развитии неразвивающейся беременности.

Ключевые слова: неразвивающаяся беременность, диагностика, прогноз.

В последние годы внимание ученых привлекают иммунные аспекты привычного невынашивания беременности, которое в 40-50% случаев проявляется патологическими изменениями на различных уровнях иммунной системы. Изучение показателей системного и локального иммунитета вне и в I триместре беременности у женщин с прерыванием беременности по типу неразвивающейся в анамнезе, позволит разработать методы прогнозирования и профилактики изучаемых патологических состояний.

С этой целью были изучены показатели содержания

популяций и субпопуляций лимфоцитов периферической крови и эндометрия 80 пациенток группы высокого риска по развитию неразвивающейся беременности, 30 из которых были вне беременности и 50 в I триместре в сроки 5-12 недель беременности. Контрольную группу составили 60 пациенток с нормальной генеративной функцией, 30 из которых были вне беременности и 30 в I триместре в сроки 5-12 недель беременности.

Результаты. Субпопуляционный анализ лимфоцитов периферической крови пациенток группы риска по невынашиванию показал следующее (таблица 1):

Таблица 1 – Показатели системного иммунитета вне беременности

Показатель, %	Основная группа n=30	Контрольная группа n=30
CD3+	61,9 ± 3,2	67,1 ± 0,45
CD4+	34,3 ± 2,9**	57,4 ± 1,25
CD8+	25,4 ± 4,1	26,9 ± 1,21
CD4+/CD8+	1,4	2,1
CD16+	31,8 ± 2,6**	12,0 ± 0,54
CD19+	14,7 ± 1,6**	8,3 ± 0,45
CD25+	6,8 ± 1,3**	1,35 ± 0,1
CD95+	11,9 ± 1,8*	6,8 ± 1,1
HLA-DR+	18,03 ± 1,0**	10 ± 0,5

* P < 0,02; **P < 0,001

У женщин группы риска по прерыванию беременности по типу неразвивающейся уже вне беременности имеют место серьезные нарушения в состоянии иммунной системы. Так, наблюдалось достоверное снижение количества Т-хелперов/индукторов (CD4+), что отразилось на снижении иммунорегуляторного индекса, который составил 1,4 против 2,1 в контрольной группе. В то же время регистрировалось достоверное увеличение натуральных киллеров (CD16+), маркера ранней активации α-цепи рецептора ИЛ-2 (CD25+) и маркера гистосовместимости II класса (HLA-DR+) и клеток, готовых к апоптозу (CD95+), повышенный уровень которых связывают с наличием хронического эндометрита, низким уровнем прогестерона при недостаточности лютеиновой фазы любой этиологии.

Достоверные различия выявлены при сравнении показателей В-клеток (CD19+), способствующих антителиобразованию, часть которых может быть ау-

тоиммунными, что, возможно, обусловлено тем, что значительная часть пациенток основной группы имела различные виды аутоантител. При патологической активации CD19+ вследствие увеличенного содержания аутоантител к гормонам у пациенток отмечается недостаточность лютеиновой фазы, а также недостаточность подготовительных к имплантации реакций в эндометрии и децидуальной ткани.

Таким образом, в результате проведенного исследования уже вне беременности выявлен выраженный дисбаланс иммунокомпетентных клеток на субпопуляционном уровне у женщин группы риска по прерыванию беременности по типу неразвивающейся.

С целью выявления возможных патогенетических звеньев неразвивающейся беременности проведено изучение субпопуляционного профиля лимфоцитов у беременных группы высокого риска по развитию изучаемой патологии в I триместре беременности (таблица 2).

Таблица 2 – Показатели системного иммунитета в I триместре беременности

Показатель, %	Основная группа	Контрольная группа
	n=50	n=30
CD3+	64,9 ± 5,3	63,5 ± 1,2
CD4+	33,4 ± 2,6*	39,9 ± 1,3
CD8+	24,9 ± 1,7****	33,6 ± 1,6
CD4+/CD8+	1,5	1,3
CD16+	27,9 ± 2,9***	10,49 ± 0,46
CD19+	15,07 ± 2,3***	9,05 ± 0,13
CD25+	12,8 ± 2,6**	7,0 ± 0,7
CD95+	10,2 ± 0,9****	4,0 ± 0,2
HLA-DR	18,5 ± 1,1****	10,2 ± 0,6

* P < 0,05; ** P < 0,02; ***P < 0,01; ****P < 0,001

При беременности, у пациенток основной группы различия иммунологических параметров претерпевали еще большие изменения, что характеризовалось выраженным снижением Т-хелперов/индукторов (CD4+). При этом иммунорегуляторные супрессорно-цитотоксические клетки (CD8+) были значительно меньше, чем в контрольной группе, что расценивается как нарушение Т-супрессии клеточного типа, характерного для физиологической беременности.

Отмечено достоверное увеличение количества натуральных киллеров (CD16+), что подтверждает предположение о системных нарушениях регуляции функции иммунной системы при невынашивании беременности.

Имеющееся достоверное увеличение количества В-лимфоцитов клеток-антителопродуцентов (CD19+) подтверждает предположение о вкладе аутоиммунного компонента в генез неразвивающейся беременности и усугубляющийся во время беременности, так как аутоиммунизация предполагает агрессию иммунной системы против собственных клеток, тканей, органов.

Также имело место достоверное увеличение в основной группе количества лимфоцитов, находящихся в стадии активации по маркерам CD25+, CD95+, HLA-DR. Имеющееся усиление ранней активации лимфоцитов в основной группе (CD25+) может привести к дисбалансу активационных сигналов апоптоза, увеличивающих готовность клеток к апоптозу, на что указывает достоверное повышение CD95+. По данным ряда авторов, при низком содержании прогестерона или поражении рецепторов прогестерона, в связи с уменьшением выработки прогестерон-индуцированного блокирующего фактора, усиливается апоптоз трофобласта и подавляется его развитие. Возможно, высокая способность к апоптозу у пациенток основной группы связана именно с нарушением апоптоза трофобласта, что может также привести к его неполноценной инвазии.

Таким образом, при беременности у женщин группы риска по развитию неразвивающейся беременности, изменения в иммунной системе усугубились. Это касалось сниженного Т-супрессорного иммунитета, активизации натуральных киллерных клеток, способных, пройдя через плаценту, к агрессии против плода, и клеток антителопродуцентов, возможно аутоиммунных, которые, образуя комплексы антиген-антитело, локализуясь в «шоковом» органе, т.е. плаценте, вызывают нарушения кровообращения и дальнейшее прерывание беременности. В то же время функциональная активность лимфоцитов по активационным маркерам также значительно увеличивалась в сравнении с контрольной группой. Не исключено, что данные показатели будут являться прогностическими для неразвивающейся беременности I триместра.

С целью выработки прогностических критериев проведен анализ иммунологических параметров в основной и контрольной группах в динамике вне и в течение беременности (таблица 3).

У пациенток с нормальной репродуктивной функцией отмечено статистически достоверное снижение CD3+ (P < 0,01), тогда как у пациенток группы риска по невынашиванию отмечена тенденция к повышению их количества, что, возможно, является маркером резко поляризованного T_H1 типа иммунного ответа на различные антигены. При анализе иммунорегуляторных субпопуляций отмечено тенденция к снижению содержания CD4+, CD8+ у пациенток основной группы вне и во время беременности, то есть, в основной группе отмечено снижение иммуносупрессии Т-клеточного типа. Иммунорегуляторный индекс (CD4+/CD8+) в контрольной группе снизился по сравнению с показателем вне беременности на 38% и составил 1,3. В основной группе иммунорегуляторный индекс практически не изменился и составил 1,5, что, вероятно, обусловлено снижением Т-супрессии.

Таблица 3 – Динамика показателей системного иммунитета вне и во время беременности

Показатель, %	Основная группа		Контрольная группа	
	вне бер.	бер-ые	вне бер.	бер-ые
CD3+	61,9 ± 3,2	64,9 ± 5,3	67,1 ± 0,45	63,5 ± 1,2**
CD4+	34,3 ± 2,9	33,4 ± 2,6	57,4 ± 1,25	39,9 ± 1,3***
CD8+	25,4 ± 4,1	24,9 ± 1,7	26,9 ± 1,21	33,6 ± 1,6***
CD4+/CD8+	1,4	1,5	2,1	1,3
CD16+	31,8 ± 2,6	27,9 ± 2,9*	12,0 ± 0,54*	10,49 ± 0,46
CD19+	14,7 ± 1,6	15,07 ± 2,3	8,3 ± 0,45	9,05 ± 0,13
CD25+	6,8 ± 1,3	12,8 ± 2,6*	1,35 ± 0,1	7,0 ± 0,7
CD95+	11,9 ± 1,8	10,2 ± 0,9	6,8 ± 1,1**	4,0 ± 0,2
HLA-DR	18,03 ± 1,0	18,5 ± 1,1	10 ± 0,5	10,2 ± 0,6

* P < 0,05; ** P < 0,01; ***P < 0,001

При анализе количества натуральных киллеров с наступлением беременности в контрольной группе имеет место достоверное снижение их количества в I триместре ($P < 0,05$) в сравнении с показателями вне беременности. В основной группе также имеет место снижение уровня натуральных киллеров с наступлением беременности, однако в сравнении с аналогичным показателем контрольной группы, уровень натуральных киллеров выше. Кроме того, в основной группе наблюдалось повышение уровня активированных клеток (CD25+). Учитывая общие механизмы регуляции активности клеток, можно предположить, что снижение функции и возможная гибель цитотрофобласта обусловлена высокой цитотоксической активностью натуральных киллеров, что является одним из патогенетических звеньев неразвивающейся беременности.

Обращает на себя внимание тенденция к увеличению количества CD19+ лимфоцитов с наступлением беременности, что, вероятно, говорит об активации аутосенсibilизации и обуславливает неблагоприятный исход беременности.

В контрольной группе при наступлении беременности отмечается достоверное снижение количества клеток, характеризующих готовность клеток к апоптозу (CD95+), тогда как в основной группе показатель готовности клеток к апоптозу в I триместре остается практически на прежнем уровне. Отсутствие изменений в процессе апоптоза при наступлении беременности является неблагоприятным признаком, в связи с тем, что элиминация активированных клонов клеток является защитным механизмом, поскольку активированные клетки могут быть потенциально опасны для развивающегося плода, что также может привести к нарушению и подавлению функции трофобласта в связи с его повышенным апоптозом.

Все изменения в иммунной системе здоровых женщин с наступлением беременности являются важной физиологической реакцией, необходимой для имплантации и дальнейшего прогрессирования беременности. Однако у пациенток с нарушением репродуктивной функции вне беременности имеют место выраженные нарушения в системном иммунитете, которые усугубляются во время беременности. Количество В-лимфоцитов, в отличие от контрольной группы, уже вне беременности имеет достоверное увеличение (CD19+), а с наступлением беременности имеет тенденцию к увеличению. Активационные маркеры в основной группе уже вне беременности были достоверно выше в сравнении с показателями в контрольной группе, но если CD95+ в контрольной группе снижался с наступлением беременности, то в основной группе маркер CD95+ остался на прежнем уровне, что свидетельствует о высоком уровне гибели клеток. Это же касается активации HLA-DR. Его стабильно высокий уровень вне и во время беременности отражает активный иммунный ответ на чужеродные антигены, которыми в данном случае могут быть эмбрион, хорион.

Учитывая, что регуляция материнского иммунного ответа происходит не только на системном уровне, и сложные взаимоотношения между матерью и эмбрионом в большой степени зависят от локальной предгравидарной иммунной перестройки, нами изучено состояние иммунитета в области непосредственного контакта организмов матери и плода у 30 женщин группы риска по прерыванию беременности в I триместре по типу неразвивающейся беременности и у 20 женщин контрольной группы с неосложненным акушерско-гинекологическим анамнезом (таблица 4).

Таблица 4 – Показатели локального иммунитета в эндометрии

Показатель, %	Основная группа n=30	Контрольная группа n=20
CD3+	23,9 ± 4,1***	40,0±3,7
CD4+	18,3 ± 2,1	21,2 ± 2,4
CD8+	18,27 ± 2,4*	25,8 ± 3,1
CD16+	19,46 ± 2,3****	8,4 ± 1,9
CD19+	11,76 ± 1,7****	4,0± 0,7

* P<0,05; ** P<0,02; *** P<0,01; **** P<0,001

Как видно из представленной таблицы 4, в эндометрии у пациенток группы риска по невынашиванию беременности выявлено достоверное снижение показателей зрелых Т-лимфоцитов (CD3+), снижение количества CD8+, что свидетельствует о том, что в эндометрии так же как в периферической крови, сохраняется снижение иммуносупрессии Т-клеточного типа, увеличивается процент классических NK (CD16+), что согласуется с данными других авторов. Можно предположить, что именно увеличение количества натуральных киллеров в месте контакта организма матери и плода приводит к гибели цитотрофобласта. Количество Т-хелперов/индукторов (CD4+), при сравнении показателей в обеих группах, отличий не имело. Изменения в количестве клеток-антителопродукторов CD19+ в эндометрии аналогичны изменениям в крови, их количество достоверно выше контрольных показателей. Количество CD56+ позитивных клеток также значительно превышает аналогичный показатель в

контрольной группе, что свидетельствует о высокой цитотоксической активности иммунокомпетентных клеток эндометрия. Предполагается, что изменения в субпопуляции клеток CD56+ является одним из основных механизмов прерывания беременности в связи с их способностью ограничивать инвазию трофобласта.

Таким образом, нарушения в иммунной системе могут приводить к срыву саморегуляции и изменению иммунологического ответа. Выявление и устранение этих причин позволят осуществить успешную имплантацию и повысить вероятность вынашивания беременности.

В связи с вышеизложенным, научный и практический интерес представляет изучение в динамике отдельных параметров системного иммунитета и их вклад в развитие неразвивающейся беременности, а также разработка ранних методов прогнозирования и профилактики данного осложнения беременности, направленных на снижение цитотоксических реакций по отношению к развивающемуся эмбриону.

ТҮЙІНДЕМЕ

ДАМЫМАЙТЫН ЖҮКТІЛІК ИММУНОЛОГИЯСЫ

Н. М. Мамедалиева, А. Р. Аимбетова, Л. С. Дзоз

*Акушерлік, гинекология және перинатология ғылыми орталығы
Қазақстан, Алматы*

Мақалада иммунитет жүйесінің кейбір параметрлерінің серпіні зерттелген. Оларды дамымайтын жүктілікте дамуындағы ролі анықталған.

Түйінді сөздер: дамымайтын жүктілік, диагностика, болжау.

SUMMARY

IMMUNOLOGY OF NON-DEVELOPING PREGNANCY

N.M. Mamedaliyeva, A.R. Aimbetova, L.S. Dzoz

*The Scientific Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology,
Kazakhstan, Almaty*

The authors of the article studied the dynamics of some parameters of the immune system. The role of such parameters in the development of non-developing pregnancy is described.

Keywords: non-developing pregnancy, diagnosis, prognosis.

УДК 618.14-007.42

УСТРАНЕНИЕ ПРОЛАПСА ГЕНИТАЛИЙ С ПОМОЩЬЮ СИСТЕМЫ PROLIFT TOTAL

А. А. Байназарова, М. М. Гериева, Д. Д. Шардарбекова, А. Н. Чупин, Н. Ж. Джардемалиева

ЦКБ МЦ УДП РК гинекологическое отделение, кафедра постдипломной подготовки по акушерству
и гинекологии КазНМУ им. С. Д. Асфендиярова
Казахстан, Алматы

АННОТАЦИЯ

Проведен анализ эффективности хирургического лечения с использованием современных синтетических материалов, сетчатого импланта Profital total у 27 женщин с пролапсом гениталий. отмечено одно послеоперационное осложнение в виде гематомы передней стенки влагалища.

Ключевые слова: хирургическое лечение, внутренние половые органы, система Profital total

Проблема лечения пациенток с опущением и выпадением внутренних половых органов по-прежнему остается актуальной. В структуре гинекологической патологии пролапс гениталий составляет от 11 до 31,3% [1]. В структуре показаний к плановому оперативному лечению выпадение матки и влагалища занимает третье место после доброкачественных опухолей и эндометриоза. Дополнительную группу больных с пролапсом половых органов составляют пациентки с пролапсом культи влагалища после радикальных операций на матке: пролапс культи влагалища после гистерэктомии лапаротомным доступом впервые диагностируют у 2-5% прооперированных женщин [2].

У 85,5% больных с опущением и выпадением внутренних половых органов развиваются функциональные расстройства смежных органов: недержание мочи – у 70,1%; нарушение дефекации – 36,5%; диспареуния – у 53,3%.

Бытует общепринятое мнение, что пролапс гениталий – болезнь пожилых людей. Это совсем не так, если считать, что из 100 женщин в возрасте до 30 лет данная патология имеет место у каждой десятой. В возрасте от 30 до 45 лет встречается в 40 случаях из 100, а после 50 лет диагностируется у каждой второй женщины [3,4].

Заболевание нередко начинается в репродуктивном возрасте и носит всегда прогрессирующий характер. По мере развития процесса усугубляются функциональные нарушения, которые часто вызывают не только физические страдания, но и делают этих больных частично или полностью нетрудоспособными. У женщин старшего возраста одной из основных причин пролапса гениталий является гормональная недостаточность.

Оперативная коррекция пролапса гениталий применяется более ста лет. Традиционные хирургические вмешательства: передняя и задняя кольпорафия, кольпоперинеолеваторопластика и т.д. до сих пор остаются основными. Недостатком этих операций являются часто возникающие рецидивы.

В последние годы поиск новых путей решения проблемы оперативного лечения пролапса гениталий у женщин связан с развитием реконструктивно-пластической хирургии тазового дна. К началу XXI века оптимальным выбором лечения стала малоинвазивная хирургия с применением свободной синтетической петли. Высокая эффективность и относительно

невысокий риск осложнений при выполнении данного вмешательства обеспечили популярность метода. За последние 10 лет, во всем мире выполнено более миллиона таких операций [4,5].

Идея расположения протеза в свободном от натяжения состоянии была предложена U. Ulmsten. Далее эта идея получила продолжение в работах В. Jacquetin и М. Cosson, которые использовали как чрезобтураторный, так и ишиоректальный доступы для прикрепления сетки при лечении полного выпадения матки и стенок влагалища. Именно такая фиксация протеза позволила сохранить эластичность и физиологическое направление смещения влагалищной трубки, предупредила развитие болевого синдрома, положительно повлияла на качество жизни больной.

Применение системы Prolift позволяет осуществить хирургическую коррекцию переднего, заднего отделов тазового дна или выполнить его полную реконструкцию с помощью размещения в малом тазу 2 нерассасывающихся имплантов влагалищным доступом.

Материал и методы исследования

Материалом для исследования послужили данные о 27 пациентках с пролапсом гениталий, получивших лечение в гинекологическом отделении ЦКБ МЦ УДП РК за 2012 год. Установка сетчатого импланта Prolift total (ETHICON Women' Health&Urology, Jonson& Jonson Company, США) проводилась после обследования женщины, включающего УЗИ малого таза, гинекологического осмотра, цитологического обследования шейки матки, УЗИ мочевого пузыря, ректороманоскопия.

Операцию проводили под спинальной анестезией. Для выполнения тотальной экстраперитонеальной репозиции пубо-цервикальной и тазовой фасцией использовался оригинальный одноразовый набор Prolift total, состоящий из синтетической сетки и инструментов для ее расположения в полости малого таза.



Рисунок 1 – имплант Prolift total, набор инструментов Prolift

К набору инструментов относят перфоратор, размещаемый в белой пластиковой эластической канюле, которая остается в тканях для облегчения рукавов синтетического импланта. В набор также входят проводники-струны.

Оперативное вмешательство включает последовательное выполнение следующих этапов: гидропрепаровки слизистой передней и задней стенок влагалища, фасции проленового импланта Prolift к шейке матки; передние ножки проводятся через запирательные отверстия с обеих сторон и выводятся в подкожную клет-

чатку без фиксации. Затем накладываются непрерывные швы на слизистую влагалища. Передняя стенка прямой кишки тупо и остро отсепаровывается от стенки влагалища, проленовый трансплантат проводится через lig. sacrospinialis и выводится в подкожную клетчатку без фиксации, слизистая влагалища ушивается. В заключении, с гемостатической целью и для лучшего расправления импланта проводится тугая томпонада влагалища со стерильным вазелиновым маслом. На кожные разрезы накладываются съемные швы (рис. 2).



а. Вид промежности при пролапсе гениталий до операции



б. Гидропрепаровка передней стенки влагалища



с. Отсепарованная слизистая передней стенки влагалища от мочевого пузыря



д. Проведенные через трансобтураторное пространство передние ножки импланта



е. Ушивание передней стенки влагалища



ф. Отсепарованная слизистая задней стенки влагалища от прямой кишки



г. Проленовый трансплантат проводится без lig. sacrospinialis



h. Промежность после операции



и. Схематичное расположение Prolift total

Рисунок 2 – Этапы установки Prolift total

В послеоперационном периоде проводится физиолечение – используется «БИОПТРОН» – поляризованный свет, оказывающий благоприятное действие на область послеоперационных швов, улучшает периферическое кровообращение, обменные процессы в коже, оказывает противовоспалительное действие, ускоряет заживление, не вызывая побочных реакций. Выписка осуществляется на 7-8 сутки послеоперационного периода.

Результаты

Под наблюдением находились 27 женщин с опущением и выпадением внутренних половых органов в возрасте $61 \pm 6,8$ года с длительностью заболевания $10,2 \pm 1,4$ года.

Обследование больных включало общеклинические анализы; гинекологический осмотр; УЗИ органов малого таза, мочевого пузыря и уретры; кольпоскопию; цитологическое и бактериологическое исследования. Проводилась ректороманоскопия для исключения патологии кишечника.

Основными жалобами пациенток с пролапсом гениталий являлись: ощущение инородного тела во влагалище – у 18 (67,2%) женщин, неудобство при ходьбе – у 17 (64,2%), тянущая боль внизу живота – у 14 (53,2%), диспареуния – у 10 (66,7%) женщин из 15 живущих половой жизнью, нарушение мочеиспускания (недержание мочи, затрудненное мочеиспускание) – у 16 (59,1%), образованные пролежни и трофических язв – у 4 (15,3%).

Все больные в анамнезе имели роды через естественные родовые пути. Одни роды были у 5 (18,5%) женщин, двое и больше – у 21 (79,6%). Роды крупным плодом произошли у 4 (14,8%) пациенток, 3 (11,1%) женщинам во время родов оказывали оперативное пособие, послеродовые травмы промежности имелись у 14 (51,8%).

Сопутствующую экстрагенитальную патологию выявили у 87,6% пациенток, в частности: гипертоническую болезнь с сердечно-сосудистой недостаточностью разной степени тяжести – у 7 (25,9%) лиц, ишемическую болезнь сердца – у 4 (14,8%), варикозное расширение вен нижних конечностей – у 6 (22,2%).

Сопутствующие заболевания шейки матки – эрозия –

обнаружены у 6 (22,2%), взяты мазки на онкоцитологию, по результатам – патологии и опухолевых клеток не выявлено. Перед оперативным лечением проведено лечение шейки матки путем конизации.

У пациенток со II-III степенью частоты влагляища в предоперационном периоде проводилась санация влагляища двухэтапным лечением препаратами «Флуомизин» и «Гинофлор» (Medinova, Швейцария).

У всех больных, с целью предоперационной подготовки и в послеоперационном периоде, для улучшения трофики тканей, использовались эстрогенсодержащие свечи «Овестин» (ORGANON, Ирландия) – 16; «Гинофлор» (Medinova, Швейцария) – 11.

При использовании сетчатого протеза, длительность операции составила 70 ± 15 мин, а объем кровопотери – 100 ± 14 мл. Интраоперационных осложнений отмечено не было.

Осложнения в послеоперационном периоде отмечались в одном случае – выявлена гематома передней стенки влагляища, лечение консервативное.

В послеоперационном периоде проводилась ежедневная обработка швов во влагляище антисептическими растворами, физиолечение аппаратом «БИОПТРОН».

Срок наблюдения за больными после хирургической коррекции генитального пролапса с использованием сетчатых протезов составил около одного года. Случаев эрозии стенки влагляища не отмечено.

Выводы

Хирургическое лечение женщин с использованием современных синтетических материалов является операцией выбора с пролапсом гениталий. Вагинальная забрюшинная кольпопексия по методу Prolift может служить альтернативой другим видам хирургической коррекции генитального пролапса в связи с минимальной травматичностью, использования только вагинального доступа, возможностью применения метода у экстрагенитально отягощенных больных. Использование аппарата «БИОПТРОН», в качестве дополнительной терапии для заживления в послеоперационном периоде, снижает риск возникновения осложнений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Jelovsek J.E., et all *Pelvic organ prolaps//Lancet.* – 2007. – Vol.369. – p. 1027-1038.
2. Collinet. P. et all/ *Transvaginal mesh techniq for pelvic organ prolapse repair: mesh exposure management and risk factors.//Int. Urogynecol.* – 2006. – Vol.17. – p. 315-320.
3. Попов А.А. *Синтетические материалы в хирургии тазового дна / [А.А. Попов, С.Н. Буянова и др.] // Акушерство и гинекология.* – 2003. – № 6. – с. 36-38.
4. Айламазян Э.К. «Операция забрюшинной влагляищной кольпопексии с применением системы PROLIFT при коррекции пролапса тазовых органов у женщин», *Пособие для врачей, СПб, 2011г., с. 5-26.*
5. Попов А.А. и др., «Осложнения экстраперитонеальной кольпопексии», *Тезисы 4 международного научного конгресса «Оперативная гинекология – новые технологии». Журнал акушерства и женских болезней, СПб. – 2009. – Т.LVIII, вып. 5, Спецвыпуск – с.м. 31.*

ТҮЙІНДЕМЕ

PROLIFT TOTAL ЖҮЙЕСІНІҢ КӨМЕГІМЕН СЫРТҚЫ ЖЫНЫС АҒЗАЛАРЫНЫҢ ТҮСІП КЕТУІН ЖОЮ

А. А. Байназарова, М. М. Гериева, Д. Д. Шардарбекова, А. Н. Чупин, Н. Ж. Джардемалиева

*С.Д.Асфандияров атындағы ҚазММУ акушерлік және гинекология бойынша дипломнан кейінгі даярлау кафедрасы,
ҚР ПБ ОКА РМК гинекология бөлімі.*

Қазақстан, Алматы

27 әйелдің Profital total торлы имплантының, заманауи синтетикалық материалдарын пайдаланумен тиімді хирургиялық емдеудің талдауы жүргізілді, қынаптың алдыңғы жағына қанды ісік түрінде операциядан кейінгі бір қабынуы анықталды.

Түйін сөздер: *хирургиялық емдеу, ішкі жыныс органдары, Profital total жүйесі*

SUMMARY

SOLUTION PROLAPSE OF GENITALIA USING PROLIFT TOTAL SYSTEM

A.A. Bainazarova, M.M.Geriyeva, D.D. Shardarbekova, A.N. Chupin, N.Z. Dzhardemalieva

*CCH MC of DPA of RK, the Gynecology Department, the Department of Postgraduate Training in Obstetrics and
Gynecology of KazNMU named after S.D. Asfendiyarov*

Kazakhstan, Almaty

The authors of the article analyze the effectiveness of surgical treatment of 27 women with genital prolapse using modern synthetic materials, Profital Total meshed implant. One postoperative complication was observed in the form of hematoma of the front wall of the vagina.

Key words: *surgery, internal reproductive organs, Profital Total system*

ЭНДОМЕТРИОЗ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Г. К. Омарова, Ш. К. Сармұлдаева, А. А. Пулатова, А. С. Тайбогаров

Казахский Национальный медицинский университет им. С. Д. Асфендиярова,
Кафедра акушерства и гинекологии №1,
Казахстан, Алматы

Эндометриоз – доброкачественное гормонозависимое состояние, при котором происходит разрастание ткани, идентичной по морфологическим и функциональным свойствам эндометрию, за пределами нормального расположения слизистой матки. Эндометриозные очаги или эндометриозные гетеротопии индуцируют хроническую воспалительную реакцию и приводят к появлению клинических симптомов, оказывающих влияние на физическое, психологическое и социальное состояние пациенток [1].

Эндометриоз в структуре гинекологических заболеваний занимает 3-е место после воспалительных заболеваний органов малого таза и новообразований женских репродуктивных органов. По данным исследований, наиболее часто эндометриоз встречается у женщин репродуктивного возраста, составляя от 2 до 27% (в среднем 10-12%). Эндометриоз у многорожавших отмечается реже (27%), чем у бесплодных пациенток (30-40%) [1,5].

Однако эндометриоз встречается и у девочек-подростков: у 50% девушек подросткового возраста, оперированных по поводу тазовой боли, диагностирован эндометриоз [1].

В пременопаузальном периоде частота эндометриоза составляет 2-5%, после менопаузы – реже [1,2].

Для лечения эндометриоза используется широкий спектр терапевтических и хирургических методов. Используемые при эндометриозе медикаментозные средства можно разделить на специфическую терапию (агонисты гонадотропин-рилизинг гормона, даназол, гестагены) и неспецифическую терапию (нестероидные противовоспалительные препараты, комбинированные оральные контрацептивы) [2].

В настоящее время с целью консервативной терапии, либо реабилитации в послеоперационном периоде применяют гестагенные препараты. Диеногест – один из современных гестагенных препаратов, имеющий выраженное гестагенное действие на эндометрий, а также обладающий метаболической нейтральностью и антиандрогенным эффектом. Исследование связи с рецепторами доказали ее высокую избирательность. Средство к другим стероидным рецепторам по сравнению с рецепторами к прогестерону является ничтожно малым. Диеногест комбинирует все преимущественные свойства гестагенов для лечения эндометриоза, а специфические его свойства обеспечивают низкую гормональную нагрузку: 2 мг 1 раз в день в течение 24 недель [3,4].

Учитывая вышеописанные свойства, нами был использован Диеногест для лечения эндометриоза и с целью реабилитации в послеоперационном периоде. В данной статье представлен клинический случай, наблюдаемый нами на фоне применения Диеногеста у пациентки с эндометриозом.

Пациентка К., 40 лет. Из анамнеза: альгодисменорея с менархе (15 лет), половая жизнь с 18 лет, первичное бесплодие. В 2009 году произведена лапароскопия, разъединение спаек, аднексэктомия слева в связи с доброкачественным образованием яичника и коагуляция эндометриозных очагов брюшины. Гистологическое заключение: эндометриозная киста яичника с кровоизлияниями в капсулу кисты и в ткань яичника. Гормональная терапия в послеоперационном периоде не проводилась.

Через 1 год (2010 год) выявлено образование правого яичника, миома матки, аденомиоз, эрозия шейки матки, в связи с чем была произведена лапаротомия, экстирпация матки с правыми придатками. Гистологическое заключение: аденомиоз, узловатая форма с кистозной дегенерацией в узле, гиперпластический смешанный эндометрий, стационарный эндоцервикоз, киста желтого тела, фолликулярные кисты яичника. От предложенной гормональной терапии с целью реабилитации пациентка воздержалась.

Через 1 год после гистерэктомии (2011 год) обратилась с жалобами на частые позывы на мочеиспускание, чувство распирания внизу живота. При вагинальном исследовании в правой подвздошной области обнаружено малоподвижное образование величиной 3,0x4,0x4,5 см, болезненное. При эхографическом исследовании малого таза визуализировано образование в проекции нижней трети правого мочеточника с жидким содержимым, размерами 26,5x21,5x19,2 мм, объемом – 5,7 см³. При доплеровском картировании исключен сосудистый характер образования, но провести дифференциальный диагноз между кистой и локальной дилатацией правого мочеточника не представлялось возможным, в связи с чем рекомендовано проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ).

Заключение МРТ малого таза: в малом тазу справа за мочевым пузырем, под куполом культы влагалища опре-



Рисунок 1 – Эхографическая картина малого таза через 1 год после гистерэктомии

деляется жидкостное образование с гиперинтенсивным МР сигналом на T2 ВИ и изоинтенсивным на T1 ВИ, размерами 1,8x2,0 см (рис. 1).

Учитывая, что в результате предыдущих 2-х операций были удалены матка с обоими придатками, для выяснения генеза образования пациентка была проконсультирована хирургом, урологом: патология органов брюшной полости и мочевыводящих путей исключена. После дифференциальной диагностики, с учетом анамнеза пациентки, данное образование нами было расценено как экстрагенитальный эндометриоз. Учитывая наличие образования в малом тазу, рост в динамике, – было рекомендовано оперативное лечение в плановом порядке, от которого пациентка отказалась, в связи с чем была рекомендована гормонотерапия Диеногестом по 2 мг 1 раз в день в течение 6 месяцев. На фоне применения Диеногеста уже через 1 месяц исчезли жалобы на частое мочеиспускание, через 3 месяца при эхографическом исследовании отмечен регресс образования, через 6 месяцев эхографических признаков образования нет, отмечены только признаки цистита, уретрита (рис. 2).

Таким образом, даже радикальное хирургическое лечение не приводит к полному выздоровлению при отсутствии должной гормональной реабилитации. Применение Диеногеста у пациентки с рецидивирующим течением эндометриозной болезни привело к тому, что экстрагенитальное эндометриозное образование под-



Рис. 2. Эхографическая картина малого таза через 6 месяцев после реабилитации

верглось регрессу уже в процессе реабилитации, значительно улучшив качество ее жизни. Использование Диеногеста является перспективным и высокоэффективным не только в качестве реабилитационной терапии генитального и экстрагенитального эндометриоза, но и создает возможности для его применения в качестве основного метода лечения некоторых локализаций эндометриоза, что позволит снизить частоту хирургического лечения данной патологии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Леваков С.А., Хамошина М.Б. Эндометриоз: мировой прорыв в медикаментозном лечении. - М.: Редакция журнала Status Praesens, 2012, 16 с.
2. Sinaii N., Plumb K., Cotton L. et al. Fertil Steril, 2008
3. Strowitzki T., Faustmann T., Gerlinger C., Seitz C. Dienogest in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain a 12-week, randomized, double-blind, placebo –controlled study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2010
4. Доцанова А.М., Бексултанова А.К., Аубакиров Е.М., Забелина Е.Н., Каликулова А.С. Клинико-эндоскопические аспекты генитального эндометриоза. - Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии. 1-2-3; 2013; с. 326-328
5. Омарова Г.К., Сармулдаева Ш.К., Аленова А.И. Эндометриоз: новое решение старой проблемы. – Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии. 1-2-3; 2013; с. 384-386

ТҮЙІНДЕМЕ

ЭНДОМЕТРИОЗ – КЛИНИКАЛЫҚ ЖАҒДАЙ

Г.К. Омарова, Ш.К. Сармулдаева

С.Д.Асфандияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті,
Алматы қ, №1 акушерлік және гинекология кафедрасы
Қазақстан, Алматы

Сыртқы жыныс ағзаларының эндометриозы мен аденомиозында кең таралған емделушілерге клиникалық жағдай келтірілген. Өсінділері бар гистороскопиядан кейін оперативті емдеу эндометриоздың дамуының тоқтауына әкеліп соқпады. Клиникалық әсері диеногест дәрі-дәрмегін 6-ай қабылдағаннан кейін алынды.

Түйін сөздер: эндометриоз, хирургиялық емдеу, гормонотерапия

SUMMARY

ENDOMETRIOSIS - A CLINICAL CASE

G.K. Omarova, Sh.K. Sarmuldayeva

*Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov, the Department of Obstetrics and Gynaecology №1,
Kazakhstan, Almaty*

A clinical case of a patient with advanced endometriosis and adenomyosis is described. Surgery after hysteroscopy with appendages caused no cessation of the development of endometriosis. The clinical effect was achieved after 6-month therapy with dienogest.

Key words: *endometriosis, surgery, hormone therapy*

ФОНОВЫЕ И ПРЕДРАКОВЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ШЕЙКИ МАТКИ

К. Т. Исина, Л. Г. Баймурзаева, Г. М. Исина

Институт репродуктивной медицины

Казахстан, Алматы

Среди гинекологических заболеваний у женщин репродуктивного возраста патология шейки матки встречается в 10-15% случаев. Рак шейки матки в настоящее время является самым часто встречающимся онкологическим заболеванием женских половых органов. Он составляет около 12% от числа всех злокачественных опухолей, выявляемых у женщин [1,2].

Отмечается определенная этапность и стадийность патологических процессов шейки матки в развитии канцерогенеза. Выделяют фоновые и предраковые заболевания: рак *in situ* и инвазивный рак шейки матки.

Основной путь профилактики рака шейки матки – своевременное выявление и адекватное лечение фоновых, предраковых процессов шейки матки, а также инфекционных, вирусных заболеваний половых органов.

Фоновыми называются заболевания и изменения влагалищной части шейки матки, при которых сохраняется нормоплазия эпителия, т.е. происходит правильное митотическое деление эпителиальных клеток, их дифференцировка, созревание, эксфолиация. К этим заболеваниям относятся: псевдоэрозия (эктопия), эктропион, простая лейкоплакия, эндометриоз, полип шейки матки, истинная эрозия.

К предраковым состояниям шейки матки в настоящее время относят дисплазию эпителия – патологические процессы, при которых отмечается гиперплазия, пролиферация, нарушение дифференцировки, созревания и отторжения эпителиальных клеток. Дисплазия шейки матки считается устаревшим названием цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN). Различают три степени дисплазии: CIN I – слабая дисплазия; CIN II – умеренная дисплазия; CIN III – тяжелая дисплазия и преинвазивный рак – *Ca insitu* (CIS).

В зарубежной литературе CIN объединены под названием плоскоклеточные интраэпителиальные поражения (SIL). Наименование SIL предложено Национальным институтом по изучению рака США (система Bethesda, 1988), пересмотренное в 1991 г. В настоящее время система Bethesda рекомендована ВОЗ, имеет широкое применение в мире не только цитологами, но и клиницистами [3,4] и включает:

- доброкачественную атипию, связанную с воспалительными процессами;
- LSIL (Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion) – соответствующее легкой степени дисплазии – CIN I (без койлоцитоза или с признаками койлоцитоза);
- HSIL (High-grade Squamous Intraepithelial Lesion) – соответствующее умеренной дисплазии – CIN II;
- выраженная дисплазия или интраэпителиальный рак – CIN III или CIS.

Постановка клинического диагноза у больных с патологией шейки матки является достаточно сложным вопросом клинической гинекологии. В основе современной диагностики патологии шейки матки лежит комплексная оценка различных методов обследования, которая базируется на анализе жалоб, данных анамнеза, результатах общеклинического и гинекологического обследования, а также результатов специальных методов исследований.

В клинической практике для диагностики заболеваний шейки матки применяют разные методы, но наиболее доступными для работы являются следующие:

1. Клинико-визуальный метод
2. Кольпоскопия
3. Молекулярно-биологические методы (ПЦР)
4. Цитологический метод
5. Гистологическое исследование биоптата шейки

Клинико-визуальный метод предполагает осмотр шейки матки в зеркалах и бимануальное и/или ректовагинальное исследование. При осмотре в зеркалах оценивают размеры и форму шейки матки, состояние эпителия, характер выделений. При осмотре шейки с добавлением теста с 3% уксусной кислотой и раствором Люголя можно выявить выраженные патологические изменения. При применении данного метода возможна гипердиагностика патологии шейки матки, который является ненадежным в период менопаузы.

Кольпоскопия – осмотр поверхности влагалищной части шейки матки в условиях дополнительного освещения и оптического увеличения в 4-40 раз, который позволяет определить характер, степень выраженности, локализацию и границы патологического процесса, определить зону с наибольшими изменениями для прицельного забора биопсийного материала, оптимизировать выбор метода лечения и проследить динамику трансформации эпителия.

В настоящее время кольпоскопию необходимо проводить при каждом углубленном гинекологическом исследовании, перед бимануальным гинекологическим осмотром и другими манипуляциями на шейке, в том числе взятием мазков на онкоцитологию и проведением биопсии. Метод атравматичен, безболезнен, не имеет противопоказаний. Расширенная кольпоскопия включает проведение тестов с 3% уксусной кислотой и раствором Люголя.

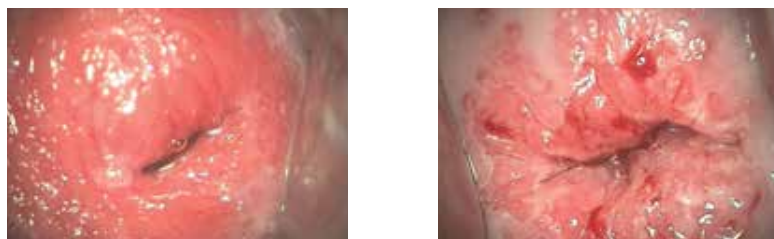
Кольпоскопическая картина неизменной шейки матки

Шейка матки без патологии



Кольпоскопическая картина некоторых патологических состояний шейки матки представлена на следующих рисунках:

Псевдоэрозия шейки



Истинная эрозия



Эрозия шейки матки, как и любой дефект шейки матки значительно снижает ее защитные свойства, что чревато более легким проникновением в шейку матки вирусов папилломы человека, которые, с высокой степенью вероятности, вызовут серьезные изменения в эпителиальных клетках.

Эрозированный эктропион



Выворот слизистой оболочки цервикального канала
(при травмировании шейки матки при родах, в ходе аборта и т.д.)

Папиллярная эрозия

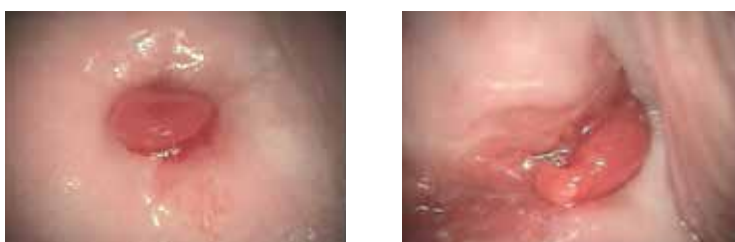


Фолликулярная эрозия







При закупорке выводных протоков желез, продуцирующих слизь, формируются так называемые наботы кисты

Полип цервикального канала



Доброкачественные образования на шейке матки или в цервикальном канале

	<p>Лейкоплакия – наличие патологически ороговевающих клеток эпителия шейки матки, что может проявляться в виде беловатых бляшек или более мелких очагов</p>
	
	
<p>Рак шейки матки</p>	
	

Важную роль в диагностике патологии шейки матки занимают молекулярно-биологические методы, направленные на обнаружение мельчайших частиц ДНК вируса папилломы человека (ВПЧ), который является одним из основных факторов канцерогенеза шейки матки.

Цитологический метод основан на морфологическом исследовании эпителиальных клеток слизистой оболочки шейки матки и цервикального канала и позволяет оценить структуру и клеточный уровень повреждения тканей, попавших в мазок. Метод неинвазивен, информативен, является основным методом скрининга цервикальной неоплазии, рекомендован ВОЗ для использования в качестве скринингового теста.

Гистологический метод является завершающим этапом комплексного обследования шейки матки и используется на этапе окончательной постановки клинического диагноза, позволяет проследить изменения в эпителиальном пласте и вовлечении подлежащей ткани (стромы).

Отсутствие клинических симптомов предраковых процессов шейки матки и сложность их выявления требует применения комплексного метода обследования женщин с патологией шейки матки. На основании обзора литературы, а также нашего опыта работы, за 5 лет нами разработан протокол обследования женщин с патологией шейки матки.

Протокол обследования женщин с патологией шейки матки

I. Консультация врача-гинеколога

1. Сбор анамнеза

- Жалобы: характер выделений из половых путей, наличие контактных кровянистых выделений
- Семейный анамнез: наличие онкозаболеваний у близких родственников
- Наличие вредных привычек: курение
- Менструальная и детородная функция: количество родов, аборт, осложнения в родах, характер контрацепции
- Перенесенные гинекологические заболевания
- Сроки и длительность выявления эрозии шейки матки: при первом осмотре гинеколога, до первой беременности, после завершения беременности

2. Методы обследования

- Осмотр и пальпация молочных желез
- Гинекологический осмотр
- Расширенная видеокольпоскопия с обработкой 3% раствором уксусной кислоты и пробой Шиллера (обработка 3% раствором Люголя); кольпоскопические фотографии с заключением

II. Инфекционный скрининг

- Мазок на степень чистоты из уретры, цервикального канала и заднего свода влагалища
- ПЦР-диагностика на хламидии, ВПЧ 16, ВПЧ 18, ВПГ 2

III. Цитологический метод – является основным методом скрининга для выявления дисплазии и рака шейки матки

Правила забора материала:

- Мазки брать специальной ложечкой до влагалищного исследования и проведения кольпоскопии
- Место взятия мазков – влагалищная часть шейки матки и цервикальный канал (рак шейки матки чаще развивается на стыке плоского и цилиндрического эпителия)
- Нельзя брать мазки во время менструации, при наличии выраженного кольпита, после спринцевания, ранее 48 часов после обработки шейки растворами Люголя, 3% уксуса, полового контакта
- Неполноценный забор материала увеличивает ложноотрицательные результаты

IV. Гистологический метод – является завершающим этапом комплексного обследования шейки матки

Показания для прицельной биопсии шейки матки

- Кольпоскопическая картина с наличием грубой лейкоплакии, мозаики, атипических сосудов и «плюс-ткани»
- Результат онкоцитологии с заключением CIN III или подозрение на рак шейки матки

Результаты цитологического исследования мазков и их интерпретация имеют большую роль для определения тактики лечения. При выявлении CIN II-III на фоне воспаления, вирусной инфекции, необходимо провести курс противовоспалительной и/или противовирусной терапии, после лечения – повторно взять мазки на онкоцитологию для уточнения истинной степени дисплазии эпителия шейки матки.

Выбор объема и метода хирургического лечения заболеваний шейки матки зависит от характера, вида и локализации патологии шейки матки. Деструкцию измененного эпителия (коагуляцию или эксцизию) следует проводить в ранние сроки после менструации (5-8 день менструального цикла).

В настоящее время оптимальным методом лечения заболеваний шейки матки является радиоволно-

вой метод. Преимущество этого метода заключается в том, что радиоволновая энергия дает более локальное и менее обширное повреждение, отсутствие ожога и некроза тканей, минимальное кровотечение в ходе манипуляции, выраженный коагулирующий эффект. Использование радиоволновой энергии в 1,5 раза сокращает сроки эпителизации раны, время операции, обладает высоким косметическим эффектом. Несомненным преимуществом радиохирургии является безрубцовое заживление раны, снижение интенсивности болевой и экссудативной реакции, уменьшение инфицирования за счет бактерицидного воздействия радиоволны.

I. Радиоволновая коагуляция показана при:

- Псевдоэрозии (эктопии) шейки матки

- Эрозированном эктропионе
- Гипертрофии шейки со множеством КРЖ (эндоцервикоз)
- Эндометриозе шейки матки
- Простой лейкоплакии
- Дисплазии шейки матки – CIN I и/или CIN II

II. Радиоволновая эксцизия показана при:

- Дисплазии шейки матки – CIN II–III
- Грубой лейкоплакии с мозаикой и атипическими сосудами
- Выраженной деформации шейки
- Полипе шейки матки – полипэктомии
- Кондиломатозе шейки матки
- Кондиломатозе влагалища и вульвы
- Грануляционных полипах культи влагалища
- Тяжелой дисплазии шейки матки – CIN III (показана широкая эксцизия с последующим гистологическим исследованием удаленной части шейки)

III. Противопоказания радиохирургическому лечению:

- Острые и подострые воспалительные заболевания влагалища, шейки и внутренних половых органов
- III-IV степень чистоты влагалища микрофлоры
- Маточные кровотечения
- Острые инфекционные заболевания
- Тяжелые соматические заболевания в стадии декомпенсации

После проведенной радиоволновой эксцизии по поводу тяжелой дисплазии (CIN II– III) рекомендуется наблюдение с цитологическим контролем мазков каждые 3 месяца в течение 1 года и 2 раза в год в последующем.

Таким образом, комплексное обследование женщин с патологией шейки матки позволяет выявить фоновые и предраковые процессы и ранние формы рака шейки матки, провести своевременное их лечение, что является эффективным методом профилактики рака шейки матки.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Фролова И. И. Диагностика цервикальных интраэпителиальных неоплазий: реальность и перспективы // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2003 г., Т. 2, № 4, С. 80-83.
2. Гинекология – национальное руководство под ред. В. И. Кулакова, Г. М. Савельевой, И. Б. Манухина, 2009 г.
3. Европейские стандарты диагностики и лечения заболеваний, передаваемых половым путем. М.: Медлит, 2004 г., С. 272.
4. American Cancer Society guideline for the early detection of cervical neoplasia and cancer. CA Cancer O Clin, 2002; 52:342-62.

**Посещение Бруно Люненфельда Института Репродуктивной Медицины в г. Алматы
Осень 2012 г.**



**IV международная научно-практическая конференция
«Вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) в Казахстане.
Настоящее и будущее» в г. Алматы.
КАРМ 2012, 8-9 ноября 2012 г.**



**I совместная конференция Ассоциации репродуктивной медицины Израиля и стран СНГ
(Россия, Украина, Казахстан и Белоруссия)
25 – 26 апреля 2013 г.
Научно-исследовательский институт им. Фельзенштейна (FMRC)
Медицинский центр им. Рабина, Израиль**



**Международный Симпозиум по вопросам репродуктивной медицины
«Теория и практика репродукции человека».
30 мая - 1 июня 2013 г., в г. Львов
Украинская Ассоциация Репродуктивной Медицины**



Правила оформления статей

1. Журнал «Репродуктивная медицина» публикует статьи, освещающие фундаментальные и частные вопросы репродуктивной медицины.

2. Статья должна быть напечатана и представлена в редакцию и (обязательно) набрана на компьютере в любом текстовом редакторе в операционной системе Windows (перенос слов не делать).

3. Материалы должны быть напечатаны на одной стороне листа формата А4, размер шрифта – 12. Рекомендуемый объем статьи – не более 8 страниц.

Статьи в формате PDF не высылать.

4. Титульное оформление статьи:

- название статьи;
- инициалы и фамилии авторов статьи;
- наименование учреждения, в котором выполнялась работа;
- статью предваряет аннотация (резюме) объемом не более 100 слов. Здесь должны быть изложены цели исследования, приведены основные результаты.

5. Текст статьи, содержащий результаты собственных наблюдений, исследований и экспериментов, обычно делится на разделы: введение, материалы, методы, результаты, обсуждения, выводы.

6. В целях эффективного взаимодействия с редакцией журнала, необходимо сообщить информацию об авторе (фамилия, имя и отчество, адрес, телефон, e-mail). Статья должна быть тщательно выверена автором.

7. Математические и химические формулы должны быть написаны очень четко. С указанием на полях букв афавита (русский, латинский, греческий), а также прописных и строчных букв, показателей степени, индексов, букв или цифр, когда это неясно из текста.

8. Таблицы должны быть компактными, иметь название, текст статей должен содержать ссылку на таблицу. Цифры в ней не должны расходиться с цифрами в тексте. Обязательна статистическая обработка со ссылкой на рассчитываемые коэффициенты.

9. К статье может быть приложено минимальное количество рисунков, необходимых для понимания текста. Рисунки должны быть представлены на электронном носителе (CD, USB-накопитель) в любом графическом редакторе (PSD, Tiff, JPEG) и в распечатанном виде. Рисунки должны быть четкими, легко воспроизводимыми и не содержать текстовых надписей и обозначений, которые можно поместить в текст или подрисовочные подписи. В тексте статьи должна быть ссылка на каждый рисунок. Микрофотографии, фотошрафии и рентгенограммы должны быть размером 6х9 см и хорошего качества (не менее 250 dpi).

10. К статье необходимо приложить список всей цитируемой литературы. Библиографические ссылки в тексте статьи должны даваться в квадратных скобках цифрами в соответствии с приставленным списком литературы. Список литературы должен быть составлен следующим образом: фамилия и инициалы автора, название журнала, год, том, вып., стр. (название статей не дается). Пример: Серов В.В. Клин. Геронол. 1995; 1:3-5; Ringold A., Davanger M. Brit.J. Ophthal.1981; 65:138-141.

11. Для книг и сборников необходимо указать точные заглавия по титульному листу, место и год издания. В список литературы не включаются неопубликованные работы (за исключением препринтов) и ссылки на учебники.

12. К каждой статье должен быть приложен список ключевых слов (в русском и английском вариантах).

13. Материалы, содержащие специальную информацию о лекарственных препаратах, публикуются на правах рекламы согласованно с фирмой-производителем.

14. Направление в редакцию работ, которые уже были посланы в другие редакции или изданы в них, не допускается.

15. Редакция оставляет за собой право вносить стилистические изменения, включая названия статей, термины и определения.

