

РЕПРОДУКТИВНАЯ МЕДИЦИНА

3 (24)
2015

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
научно-практический журнал



■ **Анна Мартин**

Норвежская законодательная система
в области искусственного оплодотворения

■ **В.Н. Запорожан,
О.В. Лукьянчук, Л.Г. Роша**

Роль прогностических маркеров
пролиферативной активности в
выборе персонализированного
лечения местнораспространенного
рака шейки матки

■ **Л.А. Озолиня, И.А. Лапина,
Т.Д. Алиева, Ш.К. Сармулдаева**

Предгравидарная подготовка женщин
с гипергомоцистеинемией

■ **В.А. Бенюк, Я.М. Винярский,
И.А. Усевич, Т.Р. Никонюк**

Сохранение репродуктивного потенциала
после лапароскопических операций

■ **М.К. Алчинбаев, Т.Э. Хусаинов,
И.Т. Мухамеджан, Д. Мами**

Практический подход в лечении
хронического абактериального
простатита с фертильной дисфункцией



Казахстанская Ассоциация репродуктивной медицины



РЕПРОДУКТИВНАЯ МЕДИЦИНА

Научно-практический журнал
Казахстанской Ассоциации репродуктивной медицины



Главный редактор

член-корр. НАН РК, проф. В.Н. Локшин

**Заместители
главного редактора**

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

Редколлегия

А.А. Ахметова, С.Б. Байкошкарлова, А.А. Байназарова, Ж.Е. Баттакова,
Х.М. Бикташева, Р.К. Валиев, Т.А. Ващенко, Т.М. Джусубалиева, Е.Т. Длимбетов,
А.М. Доцанова, Л.С. Каюпова, Ш.К. Карибаева, Д.Р. Кайдарова, И.П. Коркан,
Н.М. Мамедалиева, Г.К. Омарова, В.Е. Полумисков, Г.С. Святова, Т.М. Укыбасова,
Т.Е. Хусаинов, В.В. Чистяков, М.С. Шишиморова.

Ответственный секретарь

Л.А. Бадельбаева

Редакционный совет

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

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
Электронная версия журнала на сайте www.repromed.kz

Собственник

Казахстанская Ассоциация репродуктивной медицины

Издатель

Республика Казахстан, 050000, г. Алматы,
ул. Шагабутдинова 169, 2-этаж, лит. "А"
e-mail: info@medmedia.kz
skype: 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

От главного редактора

Общественное здравоохранение

**Норвежская законодательная система
в области искусственного оплодотворения**

Анна Мартин

**Анализ оказания услуг экстракорпорального
оплодотворения по Республике Казахстан
за 2012-2014 годы**

Т.К. Нугуманов, Д.М. Макашев, С.В. Пономарева

Женское здоровье

**Роль прогностических маркеров пролиферативной
активности в выборе персонализированного лечения
местнораспространенного рака шейки матки**

В.Н. Запорожан, О.В. Лукьянчук, Л.Г. Роша

**Синдром раздраженного кишечника у женщин
репродуктивного возраста**

*А.П. Погромов, В.М. Зувев, М.Г. Мнацакянян,
О.В. Тащян, Д.В. Овчинникова*

**Предгравидарная подготовка женщин с
гипергомоцистеинемией**

*Л.А. Озолина, И.А. Лапина, Т.Д. Алиева,
Ш.К. Сармулдаева*

Оперативная гинекология

**Сохранение репродуктивного потенциала
после лапароскопических операций**

В.А. Беньюк, Я.М. Винярский, И.А. Усевич, Т.П. Никонюк

Ведение беременности

**Клинико-лабораторные алгоритмы
прогнозирования неразвивающейся
беременности I триместра**

Н.М. Мамедалиева, А.Р. Аимбетова

Андрология

**Практический подход в лечении хронического
абактериального простатита с фертильной
дисфункцией**

*М.К. Алчинбаев, Т.Э. Хусаинов,
И.Т. Мухамеджан, Д. Мами*

**Комплексное лечение идиопатической
формы гидроцеле**

А.Ч. Усупбаев, Н.Ж. Садырбеков

История ЭКО

История ИРМ: воплощение идеи в жизнь

Т. М. Джусубалиева

**Мы горели идеей внедрения
методик ЭКО**

В.Е. Полумисков

Правила оформления статей

Content

3 From the chief of editor

Public health

**The Norwegian legal aspects
in the field of assisted reproduction**

4 Anna Martin

**Analysis of in vitro fertilization services
in the Republic of Kazakhstan
for the years 2012-2014**

7 T. K. Nugumanov, D. Makashev, S. Ponomareva

Women's Health

**Role of prognostic markers of proliferative
activity selecting a personalized therapy
locally advanced cervical cancer**

12 V.N. Zaporozhan, O.V. Lukyanchuk, L.G. Rocha

**Irritable bowel syndrome in women
of reproductive age**

19 A.P. Pogromov, V.M. Zuev, M.G. Mnatsakanyan, O.V. Tashchayn, D.V. Ovchinnikova

**Pregravid training for women with
hyperhomocysteinemia**

27 L.A. Ozolinya, I.A. Lapina, T.D. Alieva, Sh.K. Sarmuldaeva

Operative gynecology

**Preservation of reproductive potential
after laparoscopy operations**

33 V. Benyuk, I. Vinjarskiy, Y. Usevich, T. Nikonyuk

Management of pregnancy

**Clinical and laboratory
algorithms of predict missed
abortion in I trimester**

39 N.M. Mamedaliev, A.R. Aimbetova

Andrology

**A practical approach to the treatment
of chronic abacterial prostatitis
fertility dysfunction**

43 I.T. Mukhamedzhan, Mamie D.

**Combined treatment of idiopathic
form hydrocele**

50 A.Ch. Ysybaev, N.J. Sadyrbekov

History of IVF

History of IVF: the embodiment of ideas into reality

53 T.M. Dzhusubaliev

**Our main idea was the introduction
of IVF techniques**

56 V.E. Polumiskov

58 Rules of registration articles

От главного редактора



**Локшин Вячеслав Натанович,
главный редактор, президент
Казахстанской Ассоциации
репродуктивной медицины**

Уважаемые коллеги!

Очередной номер нашего журнала выходит в преддверии VII Международного конгресса КАРМ, посвященного 20-летию ВРТ в Казахстане. Очень молода наша наука. За несколько десятилетий из неких «космических технологий» ВРТ стали доступны большей части населения планеты. Мир отметил рождение 5 миллионов «детей из пробирки», изо дня в день растет эффективность проводимых программ, кардинально меняются и сами технологии. Эмбриология и генетика продвигаются семимильными шагами.

Становление ВРТ в Казахстане в сложные 90-годы, несомненно, является огромной заслугой группы энтузиастов, работавших в те годы в Центре репродукции человека г. Алматы. Успех стал возможен при поддержке российских коллег, много сделавших и в последующие годы для развития казахстанской репродуктивной медицины. За прошедшие 10 лет произошли практически революционные перемены. Число проводимых программ выросло в 10 раз, мы отметили рождение 10 000 ребенка, в стране работают около 20 клиник ЭКО. Практически все достижения мировой репродуктологии стали доступны казахстанцам. Клиники ВРТ стали лидерами по числу пациентов, приезжающих для лечения бесплодия из других стран. Очень многие известные ученые в области ВРТ, посещая Казахстан, дали высокую оценку развитию этой отрасли здравоохранения в стране.

Рождение КАРМ, а позже нашего журнала открыло новую страницу и дало хороший стимул к дальнейшему развитию. В условиях реальной конкуренции между клиниками ВРТ вне зависимости от формы собственности растет и качество проводимого лечения, профессионализм врачей, и как следствие доверие пациентов и государства. За 5 лет число программ, проводимых в рамках ГОБМП, выросло в несколько раз и продолжает расти. Уже почти 1000 детей родились в стране, благодаря финансовой поддержке государства супружеских пар с бесплодием.

История – хороший учитель настоящего и тем более будущего. И поэтому мы продолжаем публиковать материалы о становлении первых клиник ВРТ, начав это в прошлом номере.

В журнале появляется все больше публикаций исследователей из Украины, России, Киргизии и ряда других стран. Большинство статей имеет высокую практическую ценность. Профессиональное общение во время форумов продолжается на страницах журнала. И мы это будем всячески поддерживать.

От имени Правления КАРМ и редколлегии журнала сердечно приветствую участников и гостей VII Международного конгресса КАРМ и желаю вам покорения самых высоких профессиональных вершин, здоровья и благополучия.

С уважением, профессор **В. Локшин**,
главный редактор, член-корр. НАН РК,
президент Казахстанской Ассоциации репродуктивной медицины

УДК 614.2

НОРВЕЖСКАЯ ЗАКОНОДАТЕЛЬНАЯ СИСТЕМА В ОБЛАСТИ ИСКУССТВЕННОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ

Анна Мартин

Отделение по лечению бесплодия, Городская больница

Норвегия, Пошгрюн

АННОТАЦИЯ

В статье представлен исторический обзор становления и развития закона, регулирующего действие вспомогательных репродуктивных технологий в Норвегии. Ограничения и государственная поддержка пациентов, страдающих бесплодием.

Ключевые слова: Норвегия, государственная поддержка, медицинское использование биотехнологий, консервативный закон.

Норвегия известна многими достопримечательностями, такими, как викинги, фьорды, Эдвард Мунк и Ибсен, Арне Сьонде, а также методами организации лечения бесплодия. По уровню жизни и государственной заботе о населении Норвегия занимает одно из ведущих мест в мире. Система здравоохранения находится в постоянном развитии и является частью так называемой скандинавской экономической модели. Государство покрывает большую часть расходов на лечение и пациенты платят небольшую часть от полной стоимости. Для пар, страдающих бесплодием, норвежское государство предоставляет 3 попытки ВРТ на получение одного ребёнка. После рождения ребёнка, пара вновь получает 3 попытки. Пациенты оплачивают примерно десять процентов от полной стоимости лечения. Гормональные препараты оплачиваются самостоятельно, но и для них существует верхняя граница затрат, после которой они становятся бесплатными.

Государство, принимая на себя экономическую ответственность за лечение, жестко регулирует услуги и группы населения, которые могут этими услугами воспользоваться. В скандинавских странах, государство достаточно рано заняло регулиющую и направляющую роль в области данных медицинских услуг. Норвегия, на фоне остальных стран, стоит несколько в стороне и известна своими консервативными законами.

Норвегия была одной из первых стран в мире, которая ввела регулирование медицинского использования биотехнологий. Первый закон был принят и начал действовать в 1994 году.

В одном из параграфов закона говорится о том, что медицинское использование биотехнологий должно быть направлено на лучшее для человека в равноправном обществе, где есть место для всех. Это должно происходить в соответствии с принципами об уважении к человеку, его правам, личной неприкосновенности и без дискриминации по генетическим причинам, основанным на этических нормах нашего общества.

Использование биотехнологий в Норвегии регулируется одним основным законом, принятым в 1994 году, а так же «Правилами по безопасному обращению с клетками и тканями человека» от 2005 года.

Закон, с момента принятия, был пересмотрен и изменён несколько раз. Пересмотр закона был следствием

многочисленных дебатов в обществе. С одной стороны, изменения явились следствием развития ВРТ технологий на мировом уровне, с другой-общество желало защитить права детей, рожденных после ВРТ.

В 1995 году было введено требование официального утверждения деятельности медицинского учреждения ВРТ в Департаменте Здравоохранения страны. Каждая частная клиника или отделение государственной больницы должны иметь разрешение на проведение лечения с использованием *in vitro* технологий. В настоящее время в Норвегии функционируют 6 государственных и 5 частных клиник.

Запрет на свободное использование генетических тестов для определения пола начал действовать с мая 1995 года. Тестирование может проводиться только по медицинским показателям, в диагностических и/или терапевтических целях. Изменение в законе касалось в первую очередь женщин-спортсменок, занимающихся тяжёлыми видами спорта (борьба, поднятие штанги и тд). Спортсменки, участвующие в Олимпийских играх, были обязаны пройти генетическое тестирование, чтобы исключить их принадлежность к противоположному полу. Такие правила, действующие с 1960-х годов, со временем подверглись критике и были признаны унижительными для женщин, которые были обязаны доказывать, что они женщины.

Параграф о запрете клонирования и изменения/модификации человеческого генома был добавлен в 1998 году, как следствие международного резонанса на появление овечки Долли в Шотландии. Норвегия не является членом Европейского Союза, но может следовать и участвовать в решениях ЕС. Многие страны Европы ввели поправки в местные законы о прямом или косвенном запрете на клонирование человека.

В период с 2000-2002 года закон в отношении исследований и опытов с использованием оплодотворённых клеток (эмбрионов человека) был ужесточен двумя поправками. Запрет действует относительно выращивания и научных исследований эмбрионов человека и клеточных линий из оплодотворённых ооцитов и эмбрионов человека. Терапевтическое клонирование также попало под запрет. Генетическое тестирование ооцитов и эмбрионов запрещено.

Норвежский закон, регулирующий использование биотехнологий, считается одним из самых строгих законов в мире. Такое утверждение особенно актуально для

2001-2005 годов, когда был принят запрет использования преимплантационной диагностики и исследовательских работ с оплодотворенными ооцитами. Донорство яйцеклеток и суррогатное материнство запрещены.

В 2004 году вступает в силу новый закон «О гуманитарном регулировании биотехнологий.» Но области, регулирующие применение донорской спермы и пренатальной диагностики, остаются без изменений. В Норвегии беременным женщинам предоставляется бесплатное медицинское обслуживание. Первое ультразвуковое исследование проводится в 18 недель. Если женщина хочет провести более раннее УЗИ, до 12 недель, то за это она платит сама. В многочисленных дебатах о проведении ультразвука на более ранних сроках, самым весомым аргументом является желание не допустить в нашем обществе сортировки людей по генетическим признакам.

Закон регулирует и ограничивает группы пациентов, которые имеют право на лечение бесплодия. Одинокие женщины не имеют права на ВРТ в Норвегии. Только семейные пары, живущие в официальном или гражданском браке последние два года могут получить помощь при бесплодии. В этом случае права ребенка снова ставятся выше прав родителя. В случае, когда женщина одинока, государство думает в первую очередь о том, кто будет заботиться о ребенке, если с матерью что-то случится. К тому же, для полноценного развития, ребенку необходимы два родителя. Следует так же отметить, что до 2005 года было разрешено использование донорской спермы от анонимных доноров в программах лечения бесплодия. С первого января 2005 года Правительство принимает решение об исключительном использовании открытых доноров спермы в программах ВРТ. Таким образом регулируется и защищается право еще не рожденного ребенка - право на информацию о своих генетических родителях. Согласно закону, по достижении ребенком 18 лет, он может обратиться в клинику и получить информацию о своём генетическом отце. К сожалению, закон не обязывает родителей информировать ребёнка о том, каким образом он появился на свет. Как правило, ребёнок получает такую информацию случайно, в случае болезни, или развода и ссоры родителей.

С 2008 года начинается незначительное смягчение закона в виде разрешения на проведение преимплантационной генетической диагностики. В связи с этим создается специальная комиссия. В состав комиссии входят врачи, юристы, психологи. Они собираются два раза в год и рассматривают заявки от пациентов. По закону, пациент должен обладать информацией о том, носителем какого генетического

дефекта он является. Если пациент, обладая информацией от родственников, не желает проверить собственный статус, он получает отказ от комиссии. При положительном ответе от комиссии, пациенты получают 3 попытки ВРТ с использованием ПГД, которые оплачиваются на 90% государством. Лечение, как правило, проходит в Швеции, на базе Каролинского университета. За прошедшие годы, комиссия рассматривала примерно 28-35 направлений в год. В основном все получили положительный ответ. Небольшое количество пациентов, нуждающихся в ПГД, делает экономически невыгодным организацию тестирования на месте, в клинике Норвегии. Поэтому такая организация не изменится в ближайшее время.

В том же 2008 году государство уравнивает права разнополых и однополых супружеских пар. Таким образом супружеская пара, состоящая из двух женщин, получает доступ к программам ВРТ, которые финансируются государством. Лечение проходит с использованием открытого спермодонора. В связи с тем, что население Норвегии достаточно небольшое (примерно 5,2 миллионов), введены ограничения на использование донорской спермы. Спермодонор может дать жизнь только шестерым детям. Некоторые супружеские пары не согласны использовать открытого донора. В таком случае они полностью оплачивают все расходы и, как правило, выбирают одну из клиник в Дании. Норвежский закон не наказывает пациентов за использование методов лечения, запрещённых в стране. Такое решение было принято в 2013 году. С другой стороны, врач не имеет права активно рекламировать методы ВРТ, которые запрещены и помогать пациентам в них. Врач может быть привлечен к уголовной ответственности. До настоящего времени подобных прецедентов не было.

Последние два года закон, регулирующий использование биотехнологий, находится на пересмотре в Министерстве здравоохранения. Считается, что закон устарел и не отражает тенденций современного мира. Наиболее жаркие дебаты касаются донорства ооцитов и предоставления лечения одиноким женщинам. Политические партии Норвегии не имеют однозначного мнения касательно этих вопросов. Несогласие царит даже внутри отдельно взятой партии. Смена правительства и правящей партии так же негативно повлияла на скорость принятия новой версии закона.

Поэтому с уверенностью можно сказать, что Норвегия по-прежнему остаётся страной с очень консервативным законом в области вспомогательных репродуктивных технологий.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Lov om humanmedisinsk bruk av bioteknologi m.m. (bioteknologiloven).*
<https://lovdata.no/dokument/NL/lov/2003-12-05-100?q=bioteknologilov>
2. *Lov om ekteskap [ekteskapsloven].*
<https://lovdata.no/dokument/NL/lov/1991-07-04-47?q=ekteskapslov>
3. <http://www.klagenemnda.no/pgd-nemnda/> (PGD)
4. <http://www.ssb.no/>, Statistics

ТҮЙІНДЕМЕ

ЖАСАНДЫ ҰРЫҚТАНДЫРУ САЛАСЫНДАҒЫ НОРВЕГИЯ ЗАҢНАМАДЫҚ ЖҮЙЕСІ

Анна Мартин

*Бедеулікті емдеу бөлімі, Қалалық аурухана
Норвегия, Пошгрюн*

Мақалада Норвегиядағы қосымша репродуктивты технологиялардың әрекетін реттейтін заңның қалыптасуы және дамуының тарихи шолуы көрсетілген. Бедеулікке шалдыққан емделушілерді шектеу және мемлекеттік қолдау.

Түйін сөздер: *Норвегия, мемлекеттік қолдау, биотехнологияларды медициналық пайдалану, консерваторлық заңнаман.*

SUMMARY

THE NORWEGIAN LEGAL ASPECTS IN THE FIELD OF ASSISTED REPRODUCTION

Anna Martin, embryologist

Fertility department, Porsgrunn Hospital, Norway

The article presents a historical overview of the formation and development of the law, which regulate application of assisted reproductive technology in Norway. Restrictions and government support for patients suffering from infertility.

Key words: *Norway, government support, medical use of biotechnology, conservative law.*

УДК 618.177-089.888.11

АНАЛИЗ ОКАЗАНИЯ УСЛУГ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ ПО РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН ЗА 2012-2014 ГОДЫ

Т.К. Нугуманов, Д.М. Макашев, С.В. Пономарева

*Республиканское государственное предприятие «Республиканский центр электронного здравоохранения»
Казахстан, Астана*

АННОТАЦИЯ

В статье представлен анализ проведения услуг экстракорпорального оплодотворения в рамках Государственного заказа за 2012 - 2014 годы в медицинских организациях Республики Казахстан, полученный на основе информационной системы «Электронный регистр стационарных больных».

Сопровождение информационных программных комплексов осуществляет Республиканское государственное предприятие «Республиканский центр электронного здравоохранения», где имеются возможности формирования выходных аналитических таблиц для использования в принятии управленческих решений в системе здравоохранения и в частности по услугам репродуктивных технологий.

Проведенный анализ пролеченных случаев, с оказанной услугой экстракорпорального оплодотворения и результатами, которые в дальнейшем закончились родами, показывает возрастную структуру женщин, а также географическую доступность услуги в разрезе регионов и медицинских организаций. База данных программного комплекса «Электронного регистра стационарных больных» по случаям с услугой ЭКО за счет средств государственного заказа свидетельствует о поддержке со стороны Правительства последовательного развития репродуктивной медицины в стране.

Ключевые слова: *информационные системы, экстракорпоральное оплодотворение, государственный заказ, репродуктивные технологии.*

В статье представлен анализ проведения услуги экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) в рамках Государственного заказа (далее – ГЗ) за 2012 – 2014 годы в медицинских организациях Республики Казахстан по данным информационной системы «Электронный регистр стационарных больных».

Внедрение Единой национальной системы здравоохранения последовательно приводит к созданию эффективной и прозрачной системы управления, основанной на объективном учете медицинских услуг с помощью информационных программных комплексов.

В настоящее время в отрасли здравоохранения республики функционирует более 20 программных комплексов, которые в режиме онлайн обеспечивают информационную поддержку учета услуг во всех сферах медицинского обслуживания и связывают медицинские организации в единое информационное пространство.

Целью внедрения информационных систем в здравоохранении является повышение эффективности управления медицинскими организациями на основе оперативной обработки и анализа информации по учету объема и качества оказываемых медицинских услуг с помощью информационных технологий.

Республиканское государственное предприятие «Республиканский центр электронного здравоохранения» создано для осуществления мероприятий по сопровождению информационных систем, находящихся в ведении Министерства здравоохранения и социального развития, проведению обработки, мониторинга и анализа данных.

Проведенный анализ случаев, когда было проведено лечение с оказанием услуги ЭКО, и которые в дальнейшем закончились родами по состоянию на 31.07.2015 года, показывает только количественные и динамические характеристики оказания данных услуг.

Услуги ЭКО в рамках ГЗ оказывают 5 организаций в трех регионах Республики Казахстан – Жамбылской области, г. Алматы и г. Астана, в том числе две организации государственной формы собственности, три организации частной формы собственности. Данные по количеству пролеченных случаев с услугами ЭКО представлены в таблице 1.

При анализе оказанных услуг ЭКО по регионам прикрепления в 2012 году отмечается колебание удельного веса женщин от 2% из Акмолинской области до 13,9% из Карагандинской области, Алматинской области – 13,4% и Южно-Казахстанской области – 12,9%; в 2013 году размах от 3,2% из Западно-Казахстанской области, до 13,7% из Южно-Казахстанскую области, 11,8% из Алматинской, 10,8% из Карагандинской области и г. Алматы; в 2014 году от 3,2% из Мангистауской области до 15,2% из Южно-Казахстанскую области, 10,8% из Алматинской области и г. Алматы.

Анализ возрастного состава женщин, которым проводились услуги ЭКО, показал, что наибольший удельный вес приходился на возрастную категорию от 31 до 35 лет (36,8% в 2012 году, 34,5% в 2013 году и 40,8% в 2014 году), наименьшее количество услуг ЭКО проведено женщинам возрастной категории от 41 до 45 лет (3,4% в 2012 году, 4,3% в 2013 году и 3,2% в 2014 году). Данные по возрастным категориям представлены в таблице 2.

Таблица 1 - Количество услуг ЭКО в медицинских организациях Республики Казахстан за 2012 -2014 годы в рамках ГЗ

№	Регион	Период	Медицинская организация	Количество проведенных ЭКО
1	Жамбылская область	2012	ТОО Медицинский центр “БРАК И СЕМЬЯ”	72
		2013		90
		2014		91
2	г. Алматы	2012	РГП на ПХВ "Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии" МЗ РК	133
		2013		120
		2014		117
3	г. Алматы	2012	ТОО "Центр ЭКО"	160
		2013		200
		2014		187
4	г. Астана	2012	АО «Национальный научный центр материнства и детства»	132
		2013		90
		2014		95
5	г. Астана	2012	ТОО "Астана Эколайф"	98
		2013		100
		2014		110
	Республика Казахстан	2012	Итого	595
		2013		600
		2014		600

Таблица 2 - Распределение женщин, которым оказана услуга ЭКО по возрасту

Год	Количество женщин, которым проведено ЭКО	в т.ч. по возрасту									
		21-25 лет	%	26-30 лет	%	31-35 лет	%	36-40 лет	%	41-45 лет	%
2012	595	37	6,2	163	27,4	219	36,8	156	26,2	20	3,4
2013	600	41	6,8	173	28,8	207	34,5	153	25,5	26	4,3
2014	600	31	5,2	176	29,3	245	40,8	129	21,5	19	3,2

Таблица 3 - Количество случаев беременности, закончившихся родами у женщин после проведения услуг ЭКО по медицинским организациям за 2012 -2014 годы

№	Регион	Год	Медицинская организация	Количество женщин, которым оказана услуга ЭКО	Из них случаи беременности после ЭКО, закончившиеся родами	%
1.	Жамбылская область	2012	ТОО Медицинский центр “БРАК И СЕМЬЯ”	72	24	33,3
		2013		90	10	11,1
		2014		91	6	6,6
		Итого		253	40	15,8

2.	г. Алматы	2012	РГП на ПХВ “Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии” МЗ РК	133	42	31,6
		2013		120	30	25,0
		2014		117	23	19,7
		Итого		370	95	25,7
3.	г. Алматы	2012	ТОО “Центр ЭКО”	160	49	30,6
		2013		200	55	27,5
		2014		187	61	32,6
		Итого		547	165	30,2
4.	г. Астана	2012	АО «Национальный научный центр материнства и детства»	132	23	17,4
		2013		90	25	27,8
		2014		95	28	29,5
		Итого		317	76	24,0
5.	г. Астана	2012	ТОО “Астана Эколайф”	98	31	31,6
		2013		100	30	30,3
		2014		110	29	26,4
		Итого		308	90	29,2
	Республика Казахстан	2012	Итого	595	169	28,4
		2013		600	150	25,0
		2014		600	147	24,5
		Итого		1795	466	26,0

Частота наступления беременности, закончившейся родами после проведения ЭКО в 2012 году составила 28,4%, в 2013 году - 25,0%, в 2014 году – 24,5%. Данные о количестве случаев беременности, закончившихся родами у женщин, получивших услуги ЭКО в аспекте медицинских организаций, проводивших услугу представлены в таблице 3.

При анализе случаев беременности, закончившихся родами у женщин после проведения ЭКО в аспекте возрастных групп отмечен наибольший удельный вес в 2012 году в возрастной категории 31 – 35 лет – 31,5% , в 2013 году и 2014 году в возрастной категории 26- 30

лет - 30,1% и 32,4% соответственно. Анализ в аспекте возрастных групп представлен в таблице 4.

Таким образом, проведенный анализ данных «Электронного регистра стационарных больных» по случаям с услугой ЭКО за счет средств ГЗ свидетельствует о развитии репродуктивной медицины в стране. Незначительное снижение в 2014 году может быть связано с наличием случаев продолжающейся беременности по пациенткам, получившим услуги ЭКО в конце 2014 года на момент обработки информации из информационных систем.

Таблица 4 - Случаи беременности, закончившиеся родами у женщин после проведения услуг ЭКО за 2012 – 2014 годы в аспекте возрастных групп

№	Возраст, лет	Год	Количество женщин, которым проведено ЭКО	из них количество случаев беременности, закончившиеся родами	
				всего	% от количества ЭКО
1	21-25	2012	37	12	32,4
		2013	41	12	29,3
		2014	31	8	25,8
2	26-30	2012	163	48	29,4
		2013	173	52	30,1
		2014	176	57	32,4

3	31-35	2012	219	69	31,5
		2013	207	54	26,1
		2014	245	59	24,1
4	36-40	2012	156	35	22,4
		2013	153	30	19,6
		2014	129	21	16,3
5	41-45	2012	20	5	25,0
		2013	26	2	7,7
		2014	19	2	10,5
Всего		2012	595	169	28,4
		2013	600	150	25,0
		2014	600	147	24,5

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Приказ Министерства здравоохранения Республики Казахстан от 3 сентября 2013 года №498 «Об утверждении Концепции развития электронного здравоохранения Республики Казахстан на 2013 – 2020 годы».
2. Вспомогательные репродуктивные технологии в Республике Казахстан по данным регистра 2011 г. Казахстанская Ассоциация репродуктивной медицины, Институт репродуктивной медицины, Алматы, Министерство здравоохранения РК, Астана
3. Локшин В. Н., Чистяков В. В., Чистякова А. Е., Полумисков В. Е. – Многоплодие и вспомогательные репродуктивные технологии. – Эффективные перинатальные технологии в улучшении репродуктивного здоровья, - Алматы-Актау, 2010, С. 103-105

REFERENCES

1. Prikaz Ministerstva zdravooohraneniya Respubliki Kazahstan ot 3 sentyabrya 2013 goda #498 «Ob utverzhdanii Kontseptsii razvitiya elektronnoho zdravooohraneniya Respubliki Kazahstan na 2013 – 2020 godyi».
2. Vspomogatelnyie reproduktivnyie tehnologii v Respublike Kazahstan po dannym registra 2011 g. Kazahstanskaya Assotsiatsiya reproduktivnoy meditsinyi, Institut reproduktivnoy meditsinyi, Almatyi, Ministerstvo.
3. Lokshin V. N., Chistyakov V. V., Chistyakova A. E., Polumiskov V. E. – Mnogoplodie i vspomogatelnyie reproduktivnyie tehnologii. – Effektivnyie perinatalnyie tehnologii v uluchshenii reproduktivnoho zdorovya, Almatyi-Aktau, 2010 g., s. 103-105.

ТҮЙІНДЕМЕ

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ БОЙЫНША 2012-2014 ЖЫЛДАР АРАЛЫҒЫНДА ДЕНЕ СЫРТЫНДАҒЫ ҰРЫҚТАНДЫРУ ҚЫЗМЕТТЕРІН КӨРСЕТУДІ САРАЛАУ

Т.К. Нугуманов, Д.М. Макашев, С.В. Пономарева

«Электронды денсаулық сақтау республикалық орталығы» республикалық мемлекеттік мекеме
Қазақстан, Астана

Мақалада «Стационар науқастарды электрондық тіркеу» ақпараттық жүйесі негізінде алынған, Қазақстан Республикасының медициналық мекемелерінде 2012 – 2014 жылдар аралығында Мемлекеттік тапсырыс аясында дене сыртынан ұрықтандыру қызметтерін саралауы баяндалған. Ақпараттық бағдарламалық кешендерінің сүйемелдеуін денсаулық сақтау жүйесінде, сонымен қатар репродуктивті технологиялар жүйесінде басқарушылық шешімдерді қабылдауда пайдалану үшін шығыс талдамалы кестелерін қалыптастыру мүмкіндіктері қарастырылған «Республикалық электрондық денсаулық сақтау орталығы» Республикалық мемлекеттік мекемесі жүзеге асырады.

Дене сыртынан ұрықтандыру қызметі бойынша көрсетілген емдік жағдайлардың және кейінгі босанумен аяқталған нәтижелерінің талдауы әйел кісілердің жас мөлшерлік құрылымын, сонымен қатар аймақтар және медицина мекемелері тұрғысында қызметтің географиялық қол жетімділігін көрсетеді. Мемлекеттік тапсырыс негізінде жүзеге асырылған ДСҰ қызметтерін көрсету жағдайлары бойынша «Стационар науқастарды электрондық тіркеу» бағдарламалық кешенінің мәліметтер қоры еліміздегі репродуктивті медицинаның сатылы дамуын Үкімет тұрғысынан қолдауын айғақтайды.

Түйін сөздер: ақпараттық жүйелер, дене сыртынан ұрықтандыру, мемлекеттік тапсырыс, репродуктивті технологиялар.

SUMMARY

ANALYSIS OF IN VITRO FERTILIZATION SERVICES IN THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN FOR THE YEARS 2012-2014

T. K. Nugumanov, D. Makashev, S. Ponomareva

Republican State Enterprise «Republican Center of e-Health»

Kazakhstan, Astana

The analysis of the in vitro fertilization services under the state order for 2012 - 2014 years in the medical institutions of the Republic of Kazakhstan, obtained on the basis of the information system “Electronic Register of hospitalized patients”.

Republican State Enterprise “National Center for e-health” provides the accompanying of information software systems, there are possibilities of formation of output analytical tables for using in management decision-making in the health system and in particular the services of reproductive technologies.

The treated cases analysis, with the services rendered and the results of in vitro fertilization, which in future ended with genera, show the age structure of women and geographic service availability across regions and medical organizations. Database of software “Electronic Register of inpatients” in the case of IVF service at the expense of the state order, evidences of support from the Government of the consistent development of reproductive medicine in the country.

Key words: *information systems, in vitro fertilization, state order, reproductive*

УДК 616-006.6: [616-03+616-097]

РОЛЬ ПРОГНОСТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ В ВЫБОРЕ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

В.Н. Запорожан, О.В. Лукьянчук, Л.Г. Роша

Одесский национальный медицинский университет

Украина, Одесса

АННОТАЦИЯ

Исследовано 34 случая верифицированного плоскоклеточного рака шейки матки стадий с предоперационной лучевой терапией. Выполнена биопсия шейки матки до начала лечения и исследование операционного материала после окончания курса лучевой терапии. До начала лучевой терапии гистологическое исследование биопсийного материала показало, что во всех случаях была плоскоклеточная карцинома, причем в 6 случаях документирована G1 плоскоклеточная ороговевающая карцинома, в 12 случаях G2 плоскоклеточная карцинома (8 случаев - неороговевающая, 4 – ороговевающая), 16 случаев составили пациентки с G3 неороговевающей карциномой. Морфологически оценены результаты лучевой терапии, определен лечебный патоморфоз опухоли, провели исследование пролиферативной активности по экспрессии ядерного антигена Ki-67 и PCNA. Наилучший (4 степень лечебного патоморфоза) эффект был в группе с низкодифференцированной карциномой шейки матки, причем в 1 случае документирован полный лечебный патоморфоз (т.е. 4 степень лечебного патоморфоза в ткани шейки матки и отсутствие метастатического поражения регионарных лимфоузлов). Наименьший эффект от ЛТ был в группе высокодифференцированного плоскоклеточного ороговевающего рака. Доказано, что для оценки прогностических маркеров РШМ необходимо использовать ИГХ в сочетании с ТМА технологией. При персонализированном определении тактики лечения РШМ необходимо учитывать прогностические маркеры ответа на лучевую терапию (степень зрелости опухоли, индексы пролиферативной активности). Для достоверной оценки лечебного патоморфоза РШМ обязательным критерием должно быть ИГХ определение пролиферативной активности.

Ключевые слова: рак шейки матки, прогностические факторы.

ВСТУПЛЕНИЕ

Рак шейки матки (РШМ) уже много лет занимает одно из первых мест среди всех злокачественных новообразований женских половых органов [1]. В лечении местнораспространенного РШМ используется лучевая терапия, химиотерапия, оперативное лечение. Согласно существующим стандартам, единственным критерием для предоперационной лучевой терапии является стадия заболевания. Не существует критериев отбора пациенток для крупнофракционной или мелкодозовой лучевой терапии, не определены факторы прогноза эффективности лучевой терапии. В эпоху индивидуализированной медицины и персонализированной терапии РШМ, как правило, диагностическое заключение патоморфолога определяет тактику как хирурга, так и онколога.

Понятие лечебного патоморфоза было введено еще в 1962г. Я.Л. Раппопортом, в дальнейшем широко истолковано в 1976г. Н.А. Краевским. Обобщая, лечебный патоморфоз - это типичные и устойчивые изменения клинических и морфологических проявлений опухоли под влиянием лечения. В дальнейшем это понятие было введено с началом неoadьювантного подхода к лечению злокачественных опухолей и широко используется морфологами, онкологами. Попытки классифицировать ответ опухоли на проведенный лечебное воздействие (лекарственный, лучевой, комбинированный) были отражены в многочисленных работах Лавниковой Г.А., Лушниковой Е.Ф., Краевского Н.А., Miller ID, Payne S.,

Fisher ER, Chevallier B., Warren RM. В целом, эти классификации похожи, отличаются только количеством ступеней выраженности лечебного патоморфоза. Общеизвестно, что лечебные воздействия меняют гистофизиологию опухоли: пролиферацию, дифференцировку и рост клеток, их соединение и перемещение, интенсивность специфического функционирования, способность к клеточной и тканевой регенерации, чувствительность к факторам внешней среды.

Проллиферативная активность является биологической чертой опухоли и фактором в механизме злокачественной трансформации клеток. Это важная характеристика опухоли, определяющая скорость роста новообразования, потенциальный ответ на лечебные мероприятия, прогноз онкологического заболевания.

Специфичными и оптимальными для широкого использования в патологоанатомической практике маркерами пролиферации являются антигены Ki-67 и PCNA [2,3.]. Ядерный антиген Ki-67 впервые описан Gerdes и соавторами в 1983 году, это основная часть нуклеарного матрикса, в течение интерфазы ассоциированная с хромосомами фазы митоза. Ki-67 – димерная молекула, имеющая тесную связь с 10-й хромосомой. Экспрессия Ki-67 позволяет выделить опухолевые клетки, находящиеся в активной фазе клеточного цикла, на всем его протяжении (G1-, S-, G2- и M-фазы). Ki-67 отсутствует только в G0-периоде [4]. Максимальный уровень белка Ki-67 в клетке регистрируется в митозе. В G1-фазе клеточного цикла происходит паде-

ние его уровня, сменяющееся постепенным возрастанием в ходе фазы S и достижением максимума к следующему митозу [5, 6, 7]. Антиген Ki-67, выявляемый соответствующими моноклональными антителами, представляет собой короткоживущий протеин, он разрушается в течение 1,5-2 часов. Поэтому антитела к Ki-67 выявляют только делящиеся клетки, так как Ki-67 не успевает накапливаться и не остается в покоящихся клетках [8].

Ядерный антиген пролиферирующих клеток, известный в англоязычной литературе как PCNA, также нашел применение в онкоморфологии. PCNA экспрессируется пролиферирующими клетками, максимальный синтез и окрашивание наблюдается в S-фазу клеточного цикла [3, 4].

Несмотря на данные по высокой прямой сравнительной корреляции между этими маркерами пролиферации [9], есть мнение об избыточном окрашивании PCNA клеток, не соответствующего пролиферативным потенциалам ткани [2]. Исследована прямая зависимость между клинической стадией РШМ и индексом PCNA [10]. Установлено, что эффективность лучевой терапии местнораспространенного РШМ можно предвидеть по уровню индекса Ki-67 [11], однако авторы не изучали зависимость лечебного ответа от гистологического типа опухоли, степени зрелости, не оценен морфологически лечебный патоморфоз.

Морфологические исследования тканей являются неотъемлемой частью исследовательской работы. Увеличение объема выполняемых рутинных морфологических исследований, а также поиск новых диагностических и прогностических тканевых маркеров требуют существенных финансовых и трудовых затрат. Использование новых методологических подходов может стать путем разрешения затруднений [12].

Проблема качества диагностики и стандартизация в патоморфологии, существенные дефекты технологии иммуногистохимического (ИГХ) окрашивания значительно ограничивают использование метода (ограниченная способность количественного определения содержания белка, отсутствие «нормализованных» методов, ограниченная пропускная способность) [13].

Тканевые матрицы (ТМА), известные в англоязычной литературе как «tissue microarrays», в последние годы широко применяются во всем мире. В литературе термин «tissue microarray» имеет несколько синонимов: «тканевая матрица», «множественно-тканый парафиновый блок», «тканевой чип» [14].

Идея создания парафинового блока, содержащего набор разнообразных тканей, была предложена Н. Battifora в 1986 г. Им была разработана простая методика приготовления из многочисленных столбиков ткани толщиной около 1 мм компактного парафинового блока, срезы которого позволяли исследовать на одном предметном стекле результаты иммуногистохимической реакции изучаемого антитела с десятками тканевых образцов. Изучены многие аспекты этого метода, а именно: соответствие результатов матричной технологии результатам стандартных исследований, трудовые затраты по созданию матрицы, варианты оценки результатов исследования, сохранение антигенности тканей и т. д. Метод тканевых матриц использован для изучения злокачественных опухолей женской репродуктивной системы [15].

Эта технология позволяет провести исследование множественных образцов тканей от разных пациентов с использованием одного парафинового блока. Срезы такого блока могут быть использованы в исследовании прогностических маркеров с помощью ИГХ анализа [16]. ТМА являются чрезвычайно ценным ресурсом, и поэтому их дизайн требует значительного времени.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

На основе изучения пролиферативной активности опухолевых клеток РШМ определить прогностические маркеры ответа на предоперационную лучевую терапию.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалом для диссертационного исследования послужил архивный и консультативный материал патологоанатомического отделения Центра реконструктивной и восстановительной медицины (Университетская клиника) ОНМедУ от пациенток с верифицированным раком шейки матки и проведенной предоперационной ЛТ. Тканевые образцы, фиксированные в 10% растворе нейтрального забуференного формалина, залитые в парафин, были отобраны для приготовления блока ТМА. Проанализирована медицинская документация (выписки из историй болезни, протоколов исследования биопсийного и операционного материала).

Было отобрано 34 случая верифицированного плоскоклеточного рака шейки матки с предоперационной лучевой терапией. Выполнена биопсия шейки матки до начала лечения и исследование операционного материала после окончания лучевой терапии. Оценены результаты лечения после окончания курса лучевой терапии по результату морфологического исследования операционного материала. В зависимости от степени зрелости опухоли выделено три группы: 6 случаев G1 плоскоклеточного рака, 12 случаев G2 карциномы, 16 - G3 плоскоклеточного рака.

В оценке лечебного патоморфоза обязателен сравнительный метод, т. е. повторное исследование опухоли в процессе лечения. Для гистологической оценки степени повреждения опухолей различных локализаций и различных гистологических форм после лечебного воздействия были выделены четыре степени лечебного патоморфоза [17]. При I степени патоморфоза заметных изменений в структуре опухоли не отмечается, имеется лишь несвойственный данной опухоли полиморфизм и дистрофия клеток, подавление митозов. Ко II степени патоморфоза относят пролеченные опухоли, в которых, хотя основная масса паренхимы и сохранена, отчетливо видны очаги регрессивных изменений различного характера при наличии выраженных дистрофических изменений в клетках. При III степени патоморфоза структура опухоли резко нарушена за счет фиброзного замещения или обширного некроза. На этом фоне выделяют остатки опухоли в виде разрозненных групп паренхиматозных клеток обычно с резкими дистрофическими изменениями. К IV степени повреждения относят полное исчезновение паренхиматозных элементов опухоли. В этих случаях в препаратах могут определяться лишь «следы» бывшей опухоли либо в виде гранул, либо в виде очагов некроза, лишенных клеточных элементов.

Из архивных парафиновых блоков были изготовлены гистологические препараты с окраской гематоксилином и эозином. Исследование препаратов осуществлялось с помощью светового микроскопа при различных увеличениях (объективы 4x, 10x, 20x, 40x). Области интереса (участки опухоли) обводили маркером на поверхности покровных стекол микропрепаратов и парафиновых блоков. Для изготовления тканевой матрицы отливали из парафина блок-реципиент. С помощью цилиндрической трубки в блоке-реципиенте вырезали отверстия глубиной 5-6 мм. Цилиндрической трубкой из донорского блока в выбранном участке вырезали цилиндрический столбик ткани высотой до 5 мм и вставляли в отверстие блока-реципиента. Блоки ТМА резали на ротационном микротоме. Один срез окрашивали гематоксилином и эозином, на остальных срезах выполняли иммуногистохимические реакции.

Срезы ТМА обрабатывали по стандартным ИГХ методикам. Во время окрашивания применялись соответствующие положительные и отрицательные контроли (ткани рака толстого отдела кишки, нормального эпителия шейки матки человека).

Результат ИГХ-выявления антигена Ki-67 и PCNA представлен в виде очень четко окрашенных в темно-коричневый цвет ядер с более интенсивным окрашиванием ядрышек, а также сильно выраженного окрашивания митотических фигур. Мы провели исследование пролиферативной активности по экспрессии ядерного антигена Ki-67 и PCNA в обеих группах. Индекс Ki-67 определяли при анализе более 1000 клеток, вычисляя как соотношение количества специфически окрашенных ядер к количеству всех ядер, выраженное в процентах.

Используемые средства: микроскоп «Leica DM 750» с цифровой камерой, компьютер IBM-PC, программное обеспечение для работы с цифровыми и графическими данными («Image-ProExpress 6.3»).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На основании проведенного обзора современной литературы, анализа достоинств и недостатков метода тканевых матриц, а так же собственного опыта работы, были разработаны критерии для отбора материала, при-

годного для построения ТМА блока и предложен наиболее оптимальный алгоритм-протокол его построения.

Пригодными для работы признаны участки опухоли, без очагов некрозов, не менее 2 мм в диаметре. Во всех нами отобранных случаях образцы тканей были достаточного размера, пригодны к построению матрицы тканевого блока.

Для построения алгоритма-протокола ТМА блока составлены индивидуальные карты каждого блока с указанием номера ряда и номером места каждого случая. Для избегания ошибок последний ряд располагался ассимметрично, с уникальным расположением блоков-реципиентов.

Фиксация тканей в 10% забуференом нейтральном формалине, без периода теплового шока, качественные процессы дегидратации и обезжиривания в гистопроцессорах, соблюдение температурного режима при работе с образцами обеспечивают адекватный материал для ИГХ реакций. Использование автоматических систем (иммуностейнеров) позволяет стандартизировать процедуру окрашивания и минимизировать количество ошибок. Количество реагентов, необходимых для 1 ИГХ реакции в иммуностейнерах - величина неизменная, выверенная в многочисленных испытаниях. При расположении в одном ТМА блоке материала от 10 пациенток (по 5 в ряду) стоимость реагентов на 1 исследование уменьшается в 10 раз. К тому же весь цикл проведения иммуногистохимической реакции контролируем, стандартизирован, а окрашивание образцов во всех точках слайда неизменно качественное. Исследование больших групп образцов тканей с использованием ТМА блоков позволяет резко удешевить ИГХ реакции, использовать широкую панель антител. Кроме того, метод ТМА позволяет рационально использовать помещения для хранения архивного материала в патологоанатомических отделениях.

До начала лучевой терапии гистологическое исследование биопсийного материала показало, что во всех случаях была плоскоклеточная карцинома, причем в 6 случаях документирована G1 плоскоклеточная ороговевающая карцинома, в 12 случаях G2 плоскоклеточная карцинома (8 случаев - неороговевающая, 4 – ороговевающая), 16 случаев составили пациентки с G3 неороговевающей карциномой.

Таблица 1 – Результаты исследования индексов пролиферативной активности до начала лучевой терапии.

Тип опухоли / первичное антитело при ИГХ исследовании	G1 плоскоклеточная карцинома	G2 плоскоклеточная карцинома:	G3 плоскоклеточная карцинома
PCNA	18,0% ± 3.2%	29,7% ± 4,2%	74,1% ± 6,1%
Ki-67	16,2% ± 3.7%	28,4% ± 4.7%	71,0% ± 5,9%

Все пациентки получили предоперационную лучевую терапию. После окончания лучевой терапии выполнено оперативное лечение. Оценен лечебный патоморфоз опухоли по методике Краевского [17]. При анализе результатов определения лечебного патоморфоза (табл.2.) было установлено, что у 31 пациентки после лучевой терапии сохранялись признаки опухолевой ткани, что свидетельствовало о недостаточном терапевтическом эффекте.

Наилучший (4 степень лечебного патоморфоза) эффект был в группе с низкодифференцированной карциномой шейки матки, причем в 1 случае документирован полный лечебный патоморфоз (т.е. 4 степень лечебного патоморфоза в ткани шейки матки и отсутствие метастатического поражения регионарных лимфоузлов). Наименьший эффект от ЛТ был в группе высокодифференцированного плоскоклеточного ороговевающего рака.

Таблица 2 – Оценка степени лечебного патоморфоза после окончания курса ЛТ.

Тип опухоли / первичное антитело при ИГХ исследовании	G1 плоскоклеточная карцинома	G2 плоскоклеточная карцинома:	G3 плоскоклеточная карцинома	Всего
1 степень	4	3	0	7
2 степень	2	5	3	10
3 степень	0	4	10	14
4 степень	0	0	3	3
Всего	6	12	16	34

Итак, наилучшие «кандидаты» для эффективной предоперационной лучевой терапии - пациентки с плоскоклеточным РШМ низкой степени зрелости, с высоким индексом пролиферативной активности.

Подчеркнем, что завершенным следует считать лишь лечебный патоморфоз IV степени, когда клетки опухоли отсутствуют. Присутствие опухолевых клеток, даже единичных с дегенеративными и дистрофическими изменениями, что характерно для лечебного патоморфоза III степени, не позволяет говорить о достаточной ремиссии заболевания или достаточном терапевтическом эффекте. В этом случае возможно как дальнейшее прогрессирование некроза и апоптоза в опухолевой ткани, так и прогрессия опухолевого роста из клеток, устойчивых к ЛТ и сохранивших активность.

Сегодня основной клинической проблемой остается прогнозирование развития опухолевого процесса именно у больных с неполным лечебным патоморфозом, т.е. II и особенно III степени. В связи с этим у части больных возможна активная тактика с применением более «жестких» форм ЛТ, а у части более щадящие режимы, что позволит уменьшить риск послеоперационных осложнений (кровотечение, патология заживления и проч.).

Таким образом, при классической оценке лечебного патоморфоза возникли трудности в интерпретации степени этих изменений. Для более глубокого понимания структурных различий в опухолевой ткани после лучевого воздействия было проведено ИГХ исследование (табл. 3).

Таблица 3 – Результаты исследования индексов пролиферативной активности после окончания курса лучевой терапии СОД 20Гр.

Тип опухоли; первичное антитело при ИГХ исследовании/ степень лечебного патоморфоза	G1 плоскоклеточная карцинома		G2 плоскоклеточная карцинома:		G3 плоскоклеточная карцинома	
	PCNA	Ki-67	PCNA	Ki-67	PCNA	Ki-67
1 степень	17,3% ± 3,2%	13,2% ± 3,7%	41,3% ± 4,2%	10,9% ± 2,6%	58,2% ± 5,1%	7,0% ± 0,6%
2 степень	13,7% ± 2,5%	8,1% ± 2,2%	28,8% ± 3,8%	6,8% ± 1,7%	64,8% ± 5,8%	4,2% ± 0,3%
3 степень	9,3% ± 0,6%	5,2% ± 0,6%	41,7% ± 4,4%	3,9% ± 0,8%	72,1% ± 6,2%	2,1% ± 0,2%
4 степень	0	0	0	0	0	0

Таким образом, несмотря на наличие лечебного патоморфоза по общепринятым признакам (при окрашивании гистологических препаратов гематоксилином-эозином), остаточные опухолевые клетки в случаях сохраняли пролиферативную активность и имели высокий потенциал к прогрессии заболевания.

По мере увеличения степени лучевого патоморфоза, оставшиеся опухолевые клетки характеризуются различной степенью пролиферативной активности (от 2,1% до 13,2% при исследовании Ki-67, а также от 9,3% до 72,1% PCNA). Установлена прямая связь между степенью лечебного патоморфоза и экспрессией PCNA и Ki-67.

Окрашивание PCNA во всех группах выявило большее, чем при помощи Ki-67, количество клеток в состоянии пролиферативной активности. Это позволяет утверждать, что значительная часть опухолевых клеток находится в S-фазе клеточного цикла. Таким

образом, среди клеток РШМ, сохранившихся после ЛТ, значительная часть является нечувствительной (в S-фазе) к лучевой терапии, однако сохраняется значительный агрессивный потенциал.

ВЫВОДЫ

Для оценки прогностических маркеров РШМ необходимо использовать ИГХ в сочетании с ТМА технологией.

При персонализированном определении тактики лечения РШМ необходимо учитывать прогностические маркеры ответа на лучевую терапию (степень зрелости опухоли, индексы пролиферативной активности).

Для достоверной оценки лечебного патоморфоза РШМ обязательным критерием должно быть ИГХ определение пролиферативной активности.

Перспективы дальнейших исследований состоят в изучении отдаленных результатов в исследованных группах пациенток для определения чувствитель-

ности и специфичности данного метода; изучении прогностических маркеров и лечебного патоморфоза РШМ при предоперационной химиотерапии, а также

в сравнении эффективности предоперационной лучевой и химиотерапии РШМ, определении групп и показаний для каждого вида терапии

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Айламазян Э.К., Кветной И.М., Бондарев Н.Э., Бондарев И.Э., Костючек И.Н. Тканевые матрицы: новые технологии повышения эффективности диагностики в онкогинекологии // Мед. akad. журн. 2009. Т. 9. № 4. С. 18–26.
2. Белокриницкая Т.Е., Пономарева Ю.Н., Ломнева Г.М., Маккавеев Е.П. Прогностическое значение исследования пролиферативной активности опухолевых клеток при раке шейки матки Бюллетень ВСНЦ СО РАМН, 2006, №1 (47) http://www.vsnzbulleten.narod.ru/Bul_2006_01_02-02.pdf
3. Возможности иммуногистохимического исследования в диагностике опухолей / А.О. Иванцов, Д.Е. Мацко // Практическая онкология. – Т. 12. – №4. – 2011. – С. 185-193
4. Краевский Н.А., Смольяников А.В., Саркисов Д.С. Патологоанатомическая диагностика опухолей человека: Руководство в 2 томах. Т. 1. — 4-е изд., перераб. и доп. — М.: Медицина, 1993. — 560 с. ISBN 5-225-00684-1
5. Кузнецова М. Е. Иммуногистохимическая оценка эффективности лучевой терапии местнораспространенного рака шейки матки / Кузнецова М. Е., Пожарисский К.М., Винокуров В.Л., Жаринов Г.М., Гаспарян Н.А. // Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Проблемы управления качеством онкологической помощи населению РФ» - июнь, 2007. - Пермь-Казань. - С.83-86.
6. Прогрессивные исследования в морфологии - тканевые матрицы: научное издание / М. А. Пальцев [и др.] // Молекулярная медицина. - 2009. - N4. - С. 4-12
7. Райхлин Н.Т., Райхлин А.Н. Апоптоз – основные механизмы развития и роль в онкологической практике. В кн. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека. / Под ред. С.В. Петрова, Н.Т. Райхлина / Казань, 2000. – С.250-265.
8. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека, 4-е изд., доп. и перераб. / Под ред. С.В. Петрова, Н.Т. Райхлина. – Казань, 2012. – 624с.
9. Упоров А.В., Семиглазов В.Ф., Пожарисский К.М. Иммуногистохимическое изучение клеток рака молочной железы с использованием различных маркеров пролиферации // Архив патологии. - 2000. – Вып.2. – С. 26-30.
10. Хмельницкая Н.М., Храмуцов А.И., Храмуцова Г.Ф. Технология тканевых матриц в современном диагностическом и научном исследовании // Вопросы онкологии. – 2010. –N 2. – С. 240-244.
11. Храмуцов А. И. Определение базовых прогностических маркеров рака молочной железы с использованием технологии тканевых матриц 14.03.02 – патологическая анатомия // Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. – СПб. – 2011. – 25с.
12. Щербак И. Б. Рак шейки матки: современные стратегии профилактики. И.Б. Щербак [Электронный ресурс] УКР. МЕД. ЧАСОПИС, 2013, 18 вересня. – Режим доступу: <http://www.umj.com.ua/wp/wp-content/uploads/2013/09/RShM.pdf?upload=> (на 28.07.2015)
13. Bui M.H., Visapaa H., Seligson D. Prognostic value of carbonic anhydrase IX and Ki-67 as predictors of survival for renal cell carcinoma. *J Urol* 2004;171(6):2461-6.
14. Catalog Products & Services. A Better Path for Cancer Diagnostics. 2014/ 296p.
15. Microscopy, Immunohistochemistry, and Antigen Retrieval Methods For Light and Electron Microscopy M. A. Hayat Kean University Union, New Jersey 2002, 368p
16. Rioux-Leclercq N1, Turlin B, Bansard J, Patard J, Manunta A, Moulinoux JP, Guillé F, Ramée MP, Lobel B. Value of immunohistochemical Ki-67 and p53 determinations as predictive factors of outcome in renal cell carcinoma. *Urology* 2000;55:501-5.
17. Scholzen T., Gerdes J. The Ki-67 protein: from the known and the unknown. *J Cell Physiol* 2000;152(3):311-22

REFERENCES

1. Aylamazyan E.K., Kvetnoy I.M., Bondarev N.E., Bondarev I.E., Kostyuchek I.N. Tkanevyie matritsyi: novyye tehnologii povysheniya effektivnosti diagnostiki v onkoginekologii // Med. akad. zhurn. 2009. T. 9. # 4. S. 18–26.
2. Belokrinitskaya T.E., Ponomareva Yu.N., Lomneva G.M., Makkaveev E.P. Prognosticheskoe znachenie issledovaniya prolifерativnoy aktivnostiopuholevyih kletok pri rake sheyki matki Byulleten VSNTs SO RAMN, 2006, #1 (47) http://www.vsnzbulleten.narod.ru/Bul_2006_01_02-02.pdf
3. Vozmozhnosti immunogistohimicheskogo issledovaniya v diagnostike opuholey / A.O. Ivantsov, D.E. Matsko // Prakticheskaya onkologiya. – T. 12. – #4. – 2011. – S. 185-193
4. Kraevskiy N.A., Smolyannikov A.V., Sarkisov D.S. Patologoanatomicheskaya diagnostika opuholey cheloveka: Rukovodstvo v 2 tomah. T. 1. — 4-e izd., pererab. i dop. — M.: Meditsina, 1993. — 560 s. ISBN 5-225-00684-1
5. Kuznetsova M. E. Immunogistohimicheskaya otsenka effektivnosti luchevoj terapii mestnorasprostranennogo raka sheyki matki / Kuznetsova M. E., Pozharisskiy K.M., Vinokurov V.L., Zharinov G.M., Gasparyan H.A. // Materialy Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii «Problemyi upravleniya kachestvom onkologicheskoy pomoschi naseleniyu RF» - iyun, 2007. - Perm-Kazan. - S.83-86.

6. *Progressivnyye issledovaniya v morfologii - tkanevyye matritsy: nauchnoe izdanie / M. A. Paltsev [i dr.] // Molekulyarnaya meditsina. - 2009. - N4. - S. 4-12*
7. *Rayhlin N.T., Rayhlin A.N. Apoptoz – osnovnyye mehanizmy razvitiya i rol v onkologicheskoy praktike. V kn. Rukovodstvo po immunogistohimicheskoy diagnostike opuholey cheloveka. / Pod red. S.V. Petrova, N.T. Rayhlina /Kazan, 2000. – S.250-265.*
8. *Rukovodstvo po immunogistohimicheskoy diagnostike opuholey cheloveka, 4-e izd., dop. i pererab. /Pod red. S.V. Petrova, N.T. Rayhlina. – Kazan, 2012. – 624s.*
9. *Uporov A.V., Semiglazov V.F., Pozharisskiy K.M. Immunogistohimicheskoe izuchenie kletok raka molochnoy zhelezy s ispolzovaniem razlichnykh markerov prolifēratsii // Arhiv patologii. - 2000. – Vyip.2. – S. 26-30.*
10. *Hmel'nitskaya N.M., Hramtsov A.I., Hramtsova G.F. Tehnologiya tkanevyykh matrits v sovremennom diagnosticheskom i nauchnom issledovanii // Voprosy onkologii. – 2010. –N 2. – S. 240-244.*
11. *Hramtsov A. I. Opredelenie bazovykh prognosticheskikh markerov raka molochnoy zhelezy s ispolzovaniem tehnologii tkanevyykh matrits 14.03.02 – patologicheskaya anatomiya // Avtoreferat dissertatsii na soiskanie uchenoy stepeni kandidata meditsinskiykh nauk. – SPb. – 2011. – 25s.*
12. *Scherbak I. B. Rak sheyki matki: sovremennyye strategii profilaktiki. I.B. Scherbak [Elektronnyy resurs] UKR. MED. ChASOPIS, 2013, 18 veresnya. – Rezhim dostupu: <http://www.umj.com.ua/wp/wp-content/uploads/2013/09/RShM.pdf?upload=>*
13. *Bui M.H., Visapaa H., Seligson D. et al. Prognostic value of carbonic anhydrase IX and Ki-67 as predictors of survival for renal cell carcinoma. J Urol 2004;171(6):2461-6.*
14. *Catalog Products & Services. A Better Path for Cancer Diagnostics. 2014/ 296p.*
15. *Microscopy, Immunohistochemistry, and Antigen Retrieval Methods For Light and Electron Microscopy M. A. Hayat Kean University Union, New Jersey 2002, 368r*
16. *Rioux-Leclercq NI, Turlin B, Bansard J, Patard J, Manunta A, Moulinoux JP, Guillé F, Ramée MP, Lobel B. Value of immunohistochemical Ki-67 and p53 determinations as predictive factors of outcome in renal cell carcinoma. Urology 2000;55:501-5.*
17. *Scholzen T., Gerdes J. The Ki-67 protein: from the known and the unknown. J Cell Physiol 2000;152(3):311-22*

ТҮЙІНДЕМЕ

ӨСП – ӨНУЛІК БЕЛСЕНДІЛІКТІҢ БОЛЖАМАЛЫ МАРКЕРЛЕРІНІҢ ЖАТЫР МОЙЫНШЫҒЫНЫҢ ЖЕРГІЛІКТІ ТАРАЛҒАН ҚАТЕРЛІ ІСІГІН ДЕРБЕС ЕМДЕУ ӘДІСІН ТАҢДАУДАҒЫ РӨЛІ

В.Н. Запорожан, О.В. Лукьянчук, Л.Г. Роша

*Одесса ұлттық медицина университеті
Украина, Одесса*

Ота алдындағы сәулелік терапия сатылы жатыр мойыншығының жазықжасушалы анықталған қатерлі ісігінің 34 оқиғасы зерттелген. Жатыр мойыншығының ем алдындағы биопсиясы және сәулелік терапия бағамынан кейінгі оталық мәліметтері зерттелуі жүзеге асырылды. Биопсиялық мәліметтердің сәулелік терапия алдындағы гистологиялық зерттеуі барлық жағдайларда жазықжасушалы карцинома болғандығын көрсетті және 6 жағдайда G1 жазықжасушалы қабыршақтанған карцинома, 12 жағдайда G2 жазықжасушалы карцинома (8 жағдай – қабыршақтанбаған, 4 – қабыршақтанған), 16 жағдайды G3 қабыршақтанбаған карциномалы емделушілері құрады. Сәулелік терапияның нәтижелері морфологиялық бағаланды, ісіктің емдік патоморфозы анықталды, Ki-67 және PCNA ядролық антигенінің бейнелілік бойынша өсіп-өнулік белсенділігін зерттелуі жүзеге асырылды. Ең жақсы (емдік патоморфоздың 4 деңгейі) эффект жатыр мойыншығының төменсараланған карциномалы топта анықталды және 1 жағдайда толық емдік патоморфоз (яғни жатыр мойыншығының тініндегі емдік патоморфоздың 4 деңгейі) құжатталды. СТ ең төмен эффектісі жоғарысараланған жазықжасушалы қабыршақтанған қатерлі ісік тобында анықталды. ЖМҚІ болжамалы маркерлерін бағалау үшін ИГХ ТМА технологиясымен үйлестіре отырып пайдалану керектігі дәлелденді. ЖМҚІ дербестендірілген емдеу тактикасын таңдау кезінде сәулелік терапияға жауаптың болжамды маркерлерін (ісіктің жетілу деңгейі, өсіп – өнулік белсенділігінің индекстері) ескеру қажет. ЖМҚІ емдік патоморфозының сенімді бағаланудың міндетті өлшемі өсіп – өну белсенділігінің анықталуының ИГХ болуы керек.

Түйін сөздер: жатыр мойыншығының қатерлі ісігі, болжамалы факторлар

SUMMARY

ROLE OF PROGNOSTIC MARKERS OF PROLIFERATIVE ACTIVITY SELECTING A PERSONALIZED THERAPY LOCALLY ADVANCED CERVICAL CANCER

V.N. Zaporozhan, O.V. Lukyanchuk, L.G. Rocha

Odessa National Medical University

Ukraine, Odessa

We investigated 34 cases of verified squamous cell carcinoma of the cervix with preoperative radiotherapy. Cervical biopsy before treatment and postoperative examination after radiotherapy. Morphologically evaluate the results of radiotherapy, medical pathomorphosis defined tumors, conducted a study of proliferative activity by expression of nuclear antigen Ki-67 and PCNA. It was found that the best «candidates» for the effective preoperative radiation therapy - patients with squamous cell cervical cancer a low degree of maturity, with a high index of proliferative activity. The lowest level of medical pathomorphosis in cases of well-differentiated squamous cell cancer. It is proved that to assess the prognostic markers of cervical cancer should be used in combination with IHC and TMA technology. When determining a personalized treatment strategy should be considered cervical cancer prognostic markers of response to radiotherapy (degree of maturity of tumor proliferative activity indices). For reliable assessment of therapeutic cervical cancer pathomorphosis mandatory criterion should be the definition of IHC proliferative activity.

Key words: *cervical cancer; prognostic factors.*

УДК 616.3

СИНДРОМ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА**А.П. Погромов, В.М.Зуев, М.Г. Мнацакян, О.В. Ташян, Д.В. Овчинникова***Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России
Россия, Москва***АННОТАЦИЯ****Цель исследования**

Изучить частоту встречаемости ассоциированных (коморбидных) симптомов у женщин с СРК репродуктивного возраста в сравнении с мужчинами до 45 лет, исследовать варианты течения СРК в сочетании с изменениями в психовегетативном статусе.

Материал и методы

Обследованы 90 женщин с СРК (до 45 лет) и 35 мужчин с СРК (до 45 лет). Диагностические критерии СРК согласно Рим III (2006). Анализ ассоциированных симптомов проводился по анкете SOMS-2. Показатели депрессии (БЭК) и тревоги (СП).

Результаты

У женщин с СРК репродуктивного возраста по сравнению с мужчинами преобладают следующие симптомы: различные варианты болевых синдромов, психовегетативные изменения. Более чем у 30 % женщин выявлены расстройства в половой сфере. СРК по запорному варианту встречается исключительно у женщин и сопровождается выраженными расстройствами в психовегетативном статусе.

Выводы

У женщин репродуктивного возраста СРК встречается значительно чаще, чем у мужчин соответствующего возраста, соотношение женщин/мужчин составляет 9:1; у них же значительное большее количество коморбидных симптомов; наиболее выраженные проявления депрессии и тревоги у женщин репродуктивного возраста при запорном варианте СРК.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, женщины репродуктивного возраста, коморбидные симптомы, депрессия, тревога.

Женщины репродуктивного возраста составляют значительную часть пациентов с синдромом раздраженного кишечника (СРК). Синдром раздраженного кишечника является наиболее распространенным функциональным расстройством желудочно-кишечного тракта (ФР ЖКТ). Эпидемиологические данные о гендерном соотношении при СРК показывают, что СРК чаще встречается у женщин. Соотношение женщин и мужчин варьирует от 2-2,5:1 [1] до 5:1 по частоте обращаемости в специализированные медицинские учреждения [2]. Женское доминирование при СРК обусловлено потенциально ролью половых гормонов, и очень часто СРК у женщин сочетается с расстройствами в половой сфере (дисменорея, нарушения менструального цикла, диспареуния и др.). Особое место принадлежит сочетанию СРК и эндометриоза. При этом причинно-следственные отношения нарушений менструального цикла и СРК выясняется через несколько лет.

Одной из особенностей СРК у женщин является его начало в подростковом возрасте, нарастание в период полового созревания и достижение пика к середине сорокалетнего возраста [3]. В дальнейшем заболеваемость СРК неуклонно снижается к седьмой декаде жизни, и приближается к уровню заболеваемости СРК у мужчин в этом возрасте. В клинической картине СРК у женщин преобладает большое количество ассоциированных (коморбидных) симптомов. Течение СРК нередко сопровождается фибромиалгией, синдромом хронической усталости, головными болями напряжения, тазовыми болями, болью в нижней челюсти, мочеполовыми симптомами и др. Нередко тяжесть СРК усугубляется наличием депрессии и тревоги. Эти факты подробно суммированы в материалах International Foundation for Functional

gastrointestinal disorders (IFFGD) [4]. Обобщающее заключение звучит так, что существует явная необходимость более тесного сотрудничества между гинекологами и гастроэнтерологами. При исследовании женщин с дисменореей, СРК, хронической тазовой болью, хроническим запором, следует обращать особое внимание на возможную взаимосвязь этих синдромов и состоянием женской половой сферы. Клиницисты должны знать о возможных перекрестных синдромах, уметь их диагностировать и использовать полученную информацию для выбора соответствующих методов лечения.

Учитывая вышеизложенное, мы провели собственное исследование у женщин с СРК в репродуктивном возрасте. Несомненно, что не все стороны этой проблемы хорошо изучены, имеются спорные и неизученные вопросы.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить частоту встречаемости ассоциированных (коморбидных) симптомов у женщин с СРК репродуктивного возраста, в сравнении с мужчинами до 45 лет и группой здоровых женщин, исследовать варианты течения СРК в сочетании с изменениями в психовегетативном статусе.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Диагноз СРК устанавливался на основании РК III 2006 при отсутствии органической патологии кишечника (Drossman DA., 2006) [5], если имела место «рецидивирующая абдоминальная боль или дискомфорт, по крайней мере, 3 дня в месяц за последние 3 месяца на протяжении максимум полугодия, которые ассоциировались с 2 или более следующими признаками:

- улучшение после дефекации
- начало, ассоциирующееся с изменением частоты стула

- начало, ассоциирующееся с изменением формы (внешнего вида) стула

В качестве дополнительных признаков выделялись:

- ненормальная частота стула (менее 3 испражнений в неделю или больше 3 раз в день)
- неправильная форма стула

Римские критерии III позволяют уточнить вариант СРК: 1-й тип СРК –3 - (IBS with constipation) — вариант с запором (частота твердого/шероховатого стула $\geq 25\%$ дефекаций и мягкого/водянистого составляет $< 25\%$); 2-й тип СРК-Д- (IBS with diarrhea) — вариант с диареей (частота мягкого/водянистого стула $\geq 25\%$ дефекаций и твердого/шероховатого $< 25\%$); 3-й тип СРК-См- (mixed IBS) — смешанный (частота твердого/шероховатого и мягкого/водянистого стула $\geq 25\%$ дефекаций); 4 тип СРК-А- (unsubtyped IBS) — недифференцированный, перемежающийся вариант (имеющиеся расстройства консистенции стула недостаточны для применения критериев первых трех вариантов СРК).

Органическая патология кишечника была исключена на основании клинического анализа, рентгенологического исследования толстой кишки, колоноскопии с биопсией и морфологической верификацией диагноза. Также исключены органические заболевания в женской половой сфере – миома матки, эндометриоз, хронические воспалительные заболевания органов малого таза.

С целью изучения коморбидных симптомов использовалась анкета соматизированных расстройств (Screening for Somatic Symptoms SOMS-2)[6]. Анкета SOMS-2 состоит из 2-х частей (56 вопросов). В первой части (41 вопрос) перечислены отдельные симптомы, характерные для соматизированных расстройств, а вторая оценивает такие факторы, как длительность симптомов, связь симптомов с самочувствием, эмоциями (страхом и паникой),

отношение больного и врачей к симптомам. Поскольку анкета изучалась у больных с СРК, то при исследовании частоты отдельных симптомов мы исключили 4 симптома, входящие в критерии СРК по РК III (боли в животе, запоры, поносы, метеоризм).

Нами был проведен анализ непосредственно самих симптомов (38 вопросов), их представленность у женщин, а так же зависимость от клинической формы СРК.

Психометрическое тестирование проводилось с использованием опросника тревоги Спилбергера-Ханина (State-Trait Anxiety Inventory – STAI. В России методика адаптирована Ю.Л. Ханиным, 1976г.) и опросника депрессии Бэка (Опросник Бэка (Beck Depression Inventory, A.T. Beck, 1961г.).

Было обследовано 90 женщин репродуктивного возраста. Группу сравнения составили мужчины с СРК (n=35), средний возраст $32,37 \pm 6,92$ и группа здоровых пациентов (n=50), жен. n=27 и муж n=23. По клиническим формам СРК: СРК по варианту диареи (СРК-Д) – 29 женщин и 17 мужчин, СРК по варианту запоров (СРК-3) – 18 женщин и 2 мужчин, СРК по смешанному варианту – (СРК-СМ)–43 женщины и 16 мужчин.

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Полученные данные были обработаны параметрическими и непараметрическими методами статпакета “Statistica 8.0” и “SPSS 17”. Результат считался статистически значимым при $p < 0,05$. Рассчитывались критерий Стьюдента, критерий Манна-Уитни, критерий Фишера и Хи-квадрат.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ соматизированных (коморбидных) симптомов у больных с СРК до 45 лет

Нами было проанализировано количество ассоциированных симптомов у больных СРК до 45 лет в зависимости от пола и у женщин здоровой группы.

Таблица 1 – Частота встречаемости ассоциированных симптомов у женщин с СРК репродуктивного возраста по сравнению с мужчинами с СРК до 45 лет и женщинами здоровой группы

Соматизированные симптомы	Женщины с СРК до 45 лет, n=90	Мужчины с СРК до 45 лет, n=35	Контрольная группа здоровых женщин, n=27	p1	p2
	Абс. кол-во больных, %	Абс. кол-во больных, %	Абс. кол-во больных, %		
1. Рвота (кроме периода беременности)	15 (17,6%)	3 (8,6%)	3 (6,0%)	0,4772	0,4024
3. Тошнота (кроме тошноты при беременности)	50 (55,6%)	16 (45,7%)	4(8,0%)	0,1179	0,1532
6. Непереносимость различных блюд	41 (45,6%)	11 (31,4%)	1(2,0%)	0,000	0,0065
7. Боли в руках и ногах	37 (41,1%)	12 (34,3%)	3(6,0%)	0,0264	0,0623
8. Боли в спине	54 (60,0%)	20 (57,1%)	8 (16,0%)	0,5282	0,5124
9. Боли в области суставов	37 (41,1%)	13 (37,1%)	3 (6,0%)	0,0182	0,0478
10. Боли при мочеиспускании	12 (13,3%)	1 (2,9%)	0 (0,0%)	0,6491	0,1804

11. Другие боли	31 (34,4%)	13 (37,1%)	4 (8,0%)	0,6004	0,6117
12. Одышка/ нехватка воздуха	39 (43,3%)	9 (25,7%)	4 (8,0%)	0,3604	0,3947
13. Сердцебиение/ перебои в сердце	38 (42,2%)	12 (34,3%)	2 (4,0%)	0,0019	0,0228
14. Боли в области грудной клетки	32 (35,6%)	19 (54,3%)	0 (0,0%)	0,11	0,0025
15. Головокружение/ чувствонеустойчивости	49 (54,4%)	13 (37,1%)	3(6,0%)	0,0082	0,0269
16. Ухудшение памяти	37 (41,1%)	11 (31,4%)	0 (0,0%)	0,0614	0,0005
17. Затруднение глотания	18 (20,0%)	5 (14,3%)	1 (2,0%)	0,0909	0,2474
18. Потеря голоса	9 (10,0%)	2 (5,7%)	0 (0,0%)	0,6844	0,2086
19. Снижение слуха/ глухота	5 (5,6%)	3 (8,6%)	0 (0,0%)	0,4459	0,0701
20. Снижение остроты зрения или двоение	34 (37,8%)	10 (28,6%)	2 (4,0%)	0,0001	0,0052
21. Расплывчатое зрение	30 (33,3%)	5 (14,3%)	3 (6,0%)	0,3795	0,4309
22. Слепота	0 (0,0%)	0(0,0%)	0 (0,0%)	1	1
23. Обморочные состояния/утрата сознания	21 (23,3%)	3(8,6%)	2 (4,0%)	0,899	0,9019
24. Припадки/приступы судороги	8 (8,9%)	0 (0,0%)	1(2,0%)	0,9313	0,9335
25. Затруднения при ходьбе	8 (8,9%)	1 (2,9%)	1 (2,0%)	0,2284	0,3768
26. Параличи или мышечная слабость	7 (7,8%)	4 (11,4%)	0 (0,0%)	0,6725	0,1988
27. Задержка мочи/ затруднение при мочеиспускании	6 (6,7%)	2 (5,7%)	0 (0,0%)	0,6964	0,2189
28. Чувство жжения в промежности (половых органах и заднем проходе) не во время полового акта	24 (26,7%)	4 (11,4%)	0 (0,0%)	0,3642	0,0433
29. Равнодушие к сексу	28 (31,1%)	6 (17,1%)	1(2,0%)	0,0002	0,0293
30. Боли при половом акте (диспареуния)	23 (25,6%)	1 (2,9%)	0 (0%)	0,5588	0,1222
31. Импотенция	0 (0,0%)	1 (2,9%)	0 (0%)	0,9221	0,5536
32. Боли во время менструации	16 (17,8%)	0 (0,0%)	0 (0%)	0,6725	0,1988
33. Нерегулярный менструальный цикл	35 (38,9%)	0 (0,0%)	1(2,0%)	0,0642	0,2142
34. Обильные менструации	30 (33,3%)	0 (0,0%)	3 (6,0%)	0,842	0,836
35. Рвота во время беременности	10 (11,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0,7449	0,2658
36. Чрезмерная утомляемость	58 (64,4%)	18 (51,4%)	3 (6,0%)	0,0008	0,0045
37. Снижение аппетита	18 (20,0%)	11 (31,4%)	1(2,0%)	0,0083	0,1
39. Дрожание или чувство внутренней дрожки	41(45,6%)	10 (28,6%)	1 (2,0%)	0,0000	0,0096

40. Повышенная потливость	31(34,4%)	11 (31,4%)	1 (2,0%)	0,0000	0,0129
41. Чувство онемения или парестезия	19 (21,1%)	5 (14,3%)	1 (2,0%)	0,0061	0,0897
42. Чувство прилива холода или тепла	35 (38,9%)	8 (22,9%)	3 (6%0)	0,072	0,1271

- - более жирным шрифтом достоверные различия
- - жирным шрифтом отмечены различия с тенденцией к достоверности
- p1- критерий Стьюдента между женщинами с СРК репродуктивного возраста и женщинами здоровой группы

Как следует из таблицы 1, абсолютное количество ассоциированных симптомов у женщин с СРК репродуктивного возраста значительно превышает аналогичные показатели у женщин здоровой группы. Сравнительный анализ ассоциированных симптомов между женщинами с СРК репродуктивного возраста и женщинами здоровой группы показал, что у женщин с СРК репродуктивного возраста достоверно чаще ($p < 0,05$) встречаются такие симптомы, как непереносимость различных блюд, боли в руках и ногах, боли в суставах, сердцебиение/перебои в сердце, головокружение/чувство неустойчивости, снижение остроты зрения или двоение, равнодушие к сексу, чрезмерная утомляемость, дрожание или чувство внутренней дрожи, повышенная потливость, чувство онемения или парестезии.

Анализ таблицы 1 показал, что у половины и более больных с СРК, независимо от пола, отмечались «чрезмерная утомляемость», «боли в спине», «головокружение или неустойчивость», «ощущение тошноты». От 30% до 40% больных наряду с болями в спине испытывали боли в руках и ногах, в суставах, в грудной клетке и

другие боли. При этом частота симптома «другие боли», достигала 35%. Более детальный анализ этого пункта показал, что преимущественно это были головные боли. Кроме того болевые синдромы окрашивали другие функции, в частности, они присутствовали в менструальном периоде, при половом акте, при мочеиспускании или проявлялись в виде чувства жжения в промежности.

Вегетативные симптомы были вторыми по частоте встречаемости среди этой категории больных. Их также характеризовала полисистемность - тошнота, гипервентиляционные расстройства, сердцебиение/ «перебои в сердце», головокружение, чувство онемения или парестезии, приливы холода или тепла, чувство внутренней дрожи, потливость.

Нарушения нейроэндокринной регуляции проявлялись, прежде всего, мотивационными расстройствами (нарушения аппетита, равнодушие к сексу, импотенция), а также нарушениями в женской половой сфере (боли во время менструации, нерегулярный менструальный цикл, обильные менструации). Такие коморбидные симптомы, как «боли во время менструации» встречались у 16 женщин (17,8%), «нерегулярный менструальный цикл» - у 35 женщин (38,9%), «обильные менструации» - у 30 женщин (33,3%).

Типичные функционально-неврологические симптомы в виде нарушений слуха, голоса, судорог, параличей, припадков и пр. в качестве ассоциированных симптомов встречались существенно реже и не превышали 10%-12%.

Таблица 2 – Анализ частоты встречаемости статистически значимых ассоциированных симптомов в зависимости от пола у больных СРК

Симптомы	Женщины, n=90	Мужчины, n=35	p1 Коэффициент Стьюдента	p2 Коэффициент Манна-Уитни
	Абс. кол-во больных, %	Абс. кол-во больных, %		
<i>Одышка/нехватка воздуха</i>	39(43,3%)	9 (25,7%)	0,0538	0,069
<i>Боли в груди</i>	32(35,6%)	19(54,3%)	0,0587	0,0557
Расплывчатое зрение	30 (33,3%)	5 (14,3%)	0,0151	0,0332
Обморочные состояния /утрата сознания	21 (23,3%)	3 (8,6%)	0,0249	0,0599
Чувство жжения в промежности (половых органах и заднем проходе) не во время полового акта	24 (26,7%)	4 (11,4%)	0,0342	0,0665
<i>Равнодушие к сексу</i>	28 (31,1%)	6 (17,6%)	0,0842	0,1151
Боли при половом акте	23 (25,6%)	1 (2,9%)	0	0,0038

Дрожание или чувство внутренней дрожи	41(45,6%)	10 (28,6%)	0,0692	0,0828
Чувство прилива холода или тепла	35(38,9%)	8 (22,9%)	0,0697	0,0902

• – в таблице представлены только симптомы, различавшиеся у мужчин и женщин

• – жирным шрифтом выделены симптомы, отличающиеся статистически значимо; жирным и курсивом – с тенденцией к достоверности.

Как следует из таблицы 2, анализ различий между мужчинами и женщинами выявил статистически значи-

мое преобладание следующих симптомов: расплывчатость зрения, обморочные состояния, чувство жжения в промежности, боли при половом акте. Тенденцию к достоверности с преобладанием у женщин имеют такие симптомы, как одышка/нехватка воздуха, боли в груди, равнодушие к сексу, дрожание или чувство внутренней дрожи, чувство прилива холода или тепла.

Таблица 3 – Количество ассоциированных симптомов на одного больного с СРК до 45 лет

Количество симптомов у одного больного	Жен./Муж.
0	4/0
1- 5	2/1
6-10	11/14
11-15	19/9
16-20	20/7
21-25	23/2
26-30	7/2
31 и более	4/0

Как следует из данных табл. 3, количество ассоциированных симптомов на одну больную значительно превышает аналогичные показатели у мужчин.

АНАЛИЗ АССОЦИИРОВАННЫХ (КОМОРБИДНЫХ) СИМПТОМОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТИПА СРК

При анализе гендерных различий при всех трех изученных вариантах СРК преобладали женщины. Так, при СРК-Д соотношение составило 1,7:1, при СРК-См 2,7:1. Обращает на себя внимание практически полное отсутствие мужчин в группе СРК по варианту запоров, соотношение женщин и мужчин 9:1.

При анализе соматизированных симптомов в зависимости от типа СРК было обнаружено, что при СРК-Д при сравнении с другими подгруппами женщин статистически значимы ($p < 0,05$) преобладают такие симптомы, как чрезмерная утомляемость, снижение аппетита. Среди вегетативных симптомов при СРК-Д значимыми были симптомы “чувство онемения или парестезии” и “чувство прилива холода или тепла” по сравнению с женщинами с СРК-З и СРК-См.

Таким симптомами, как “равнодушие к сексу”, “боли при половом акте”, “необычные боли при менструации”, “нерегулярный менструальный цикл”, “обильные менструации” преобладали у женщин в подгруппе СРК-См, что вероятнее всего, связано с наибольшей численностью женщин в данной подгруппе в нашем исследовании.

ПСИХОМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С СРК

Нами был проведен сравнительный анализ показателей депрессии и тревоги у женщин с СРК по сравнению с мужчинами в группе до 45 лет и женщин здоровой группы.

Сравнительный анализ, показал, что у женщин с СРК репродуктивного возраста показатель депрессии статистически значимо превышает аналогичный показатель у женщин здоровой группы ($15,85 \pm 12,09$; $5,92 \pm 5,64$, соответственно), $p = 0,0001$. Сравнительный анализ показателя депрессии у женщин с СРК репродуктивного возраста по сравнению с мужчинами не выявил существенных различий ($15,85 \pm 12,09$, $15,56 \pm 14,64$, соответственно), $p > 0,05$.

Анализ уровня депрессии в зависимости от варианта СРК у женщин показал, что у женщин репродуктивного возраста наиболее высокое значение показателя депрессии отмечается при запорном варианте СРК ($22,41 \pm 15,01$) и статистически значимо превышает аналогичный показатель у женщин с СРК по диарейному и смешанному вариантам ($16,41 \pm 10,14$; $13,07 \pm 7,83$, соответственно), $p < 0,05$. Что касается мужчин до 45 лет, то наибольшие значения показателя депрессии отмечены при СРК-Д ($19,06 \pm 18,96$), наименьшие значения – при СРК-См ($11,56 \pm 12,42$).

При сравнении уровня личностной тревоги у женщин с СРК репродуктивного возраста и здоровой группы, выявлено статистически значимое преобладание ($48,71 \pm 10,01$ и $39,17 \pm 7,67$, соответственно), $p = 0,0000$. Анализ частоты встречаемости разных степеней личностной тревоги показал, что в группе женщин СРК до 45 лет высокая степень личностной тревоги встречается в 64,8%

($n=58$). Умеренная степень личностной тревоги - встречается у 31,4% ($n=28$). Низкая степень личностной тревоги встречается у 9,4% ($n=4$) женщин с СРК до 45 лет.

Анализ уровня личностной тревоги у женщин СРК репродуктивного возраста в зависимости от типа СРК, показал, что в группе женщин с СРК до 45 лет наибольших значений показатель личностной тревоги у женщин с СРК по запорному варианту ($50,65 \pm 9,84$), наименьшие значения при СРК-СМ ($47,98 \pm 9,24$). В отличие от женщин, у мужчин до 45 лет наибольшие значения показателя личностной тревоги отмечены при СРК-Д ($48,94 \pm 13,98$), наименьшие значения – при СРК-З ($37,00 \pm 19,8$).

Сравнение средних значений показателя актуальной тревоги у женщин с СРК репродуктивного возраста и здоровой группы выявило статистически значимые изменения ($44,16 \pm 10,10$ и $34,75 \pm 8,05$, соответственно), $p=0,0000$.

Анализ частоты встречаемости степеней актуальной тревоги показал, что высокая степень актуальной тревоги у женщин с СРК до 45 лет встречалась у 49,1% ($n=44$).

Анализ актуальной тревоги у женщин СРК в зависимости от типа СРК показал, что у женщин с СРК до 45 лет наибольшие значения тревоги отмечены также при запорном варианте СРК ($47,24 \pm 8,93$), наименьшие значения при СРК-СМ ($42,21 \pm 8,5$). В подгруппе мужчин до 45 лет, наибольшие значения показателя актуальной тревоги при СРК-Д и СРК-З ($46,00 \pm 13,09$; $46,50 \pm 13,44$, соответственно). Наименьшие значения – при СРК См ($41,13 \pm 9,71$).

ДИСКУССИЯ

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что СРК значительно чаще встречается у женщин. В нашем исследовании соотношение женщин и мужчин составило 2,5:1, т.е. женщины преобладали практически в 3 раза. Многие авторы подчеркивают преобладание при СРК женщин над мужчинами в соотношении 2-5:1 [7,8,2]. Однако существует некоторое противоречие в соотношении мужчин и женщин. Ряд авторов указывают на наличие этнических и географических различий. Так, согласно данным [9], во многих восточных странах, таких как Индия, Китай и Южная Корея преобладание женщин среди больных СРК не отмечено. Это подтверждают и результаты мета-анализа, проведенного в Южной Азии, Южной Америке и Африке, не позволяющие говорить о преобладании СРК у женщин по сравнению с мужчинами, соотношение 1:1 [10]. Этот факт нуждается в дальнейшей проверке, т.к. считается, что в слаборазвитых странах женщины значительно реже обращаются к врачу [11].

У женщин репродуктивного возраста СРК характеризуется следующими симптомами: расплывчатое зрение, обморочные состояния, рвота (кроме периода беременности), тошнота (кроме периода беременности), боли в руках и ногах, в суставах, другие боли, одышка/нехватка воздуха, головокружения, затруднение глотания, дрожание или чувство внутренней дрожи, чувство прилива холода или тепла, чувство жжения в промежности, боли при половом акте, равнодушие к сексу, т.е. симптомами, отражающими вегетативные, сексуальные и уро-генитальные расстройства. Другой особенностью течения СРК у женщин является преобладание СРК-З по сравнению с мужчинами. Полученные нами результаты согласуются с мнением Anbardan SJ [12].

Особенности течения СРК у женщин пытаются связать с ролью женских половых гормонов. Замечено, что даже у одной трети здоровых женщин в период менструации отмечаются СРК-подобные симптомы /боль или дискомфорт в животе, вздутие живота, снижение порога ректальной чувствительности.[13, 14]. Дисменорея, как одно из проявлений менструальных расстройств, часто сопутствует СРК. По результатам 10-летнего наблюдения женщин, больных СРК в Исландии, при наличии дисменореи клиническая симптоматика была более тяжелой, чем у пациенток с СРК без дисменореи.

По данным [15, 16], у женщин с СРК предменструальный синдром и дисменорея более выражены, чем у женщин, не страдающих СРК. Не случайно [11], считают, что низкий уровень эстрогена и прогестерона во время менструаций вызывает развитие СРК по диарейному варианту, даже у здоровых женщин.

Широкий спектр выявленных болевых синдромов существенно преобладают у женщин. Мы не ставили перед собой задачу диагностировать другие функциональные синдромы в сочетании с СРК, однако полученные нами данные у части женщин с СРК с дисменореей, напоминают фибромиалгию и тазовые боли, что совпадает с результатами других исследователей [1].

Также с колебанием уровня половых гормонов пытаются связать варианты формирования СРК. [17,12] сообщают о преобладании СРК-З у женщин, что пытаются связать с тормозящим действием эстрогена и прогестерона на подвижность ЖКТ и формирование депрессии и тревоги.

Анализ ассоциированных симптомов в зависимости от различных вариантов СРК не выявил существенных различий по частоте встречаемости ассоциированных симптомов. Этот факт представляется закономерным, поскольку само клиническое выделение разных типов не всегда оправдано. Нередко во времени наблюдается переход одного варианта течения СРК в другой [5].

Представленные результаты собственных исследований и литературные сведения позволяют считать, что у СРК у женщин является общей проблемой для гастроэнтерологии и гинекологии, тем более учитывая данные [18] о том, что частота гистерэктомии у женщин СРК в два раза чаще по сравнению с больными без СРК из-за ошибочного диагноза. Примечательно, что имеющиеся жалобы на хроническую боль в животе часто становятся причиной других хирургических вмешательств (не только в сфере гинекологии, но и аппендэктомия) [19,20]. Сообщается также о более тяжелом течении СРК у женщин, страдающих эндометриозом и синдромом поликистозных яичников [21, 22].

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о возможной взаимосвязи изменения уровня половых гормонов с развитием и течением СРК у женщин репродуктивного возраста. По мнению [14] модулирующая роль половых гормонов происходит на различных уровнях оси, включающей мозг, кишку и микробиоту, независимо от возраста. Для понимания этих взаимосвязей даже предлагается термин «микрогендерома».

Уместно подчеркнуть, что особенности течения СРК у женщин далеко не исчерпываются ролью половых гормонов. В литературе также обсуждается роль централь-

ной и вегетативной нервной системы, состояния микрофлоры кишечника, генетический полиморфизм и т. д., что подчеркивает необходимость совместной работы врачей различных профилей.

ВЫВОДЫ

1) Полученные результаты свидетельствуют, что у женщин репродуктивного возраста СРК встречается значительно чаще, чем у мужчин соответствующего возраста. Соотно-

шение женщин/мужчин по нашим данным составляет 2,5:1.

2) У женщин с СРК репродуктивного возраста количество ассоциированных симптомов в пересчете на одну пациентку значительно превышает аналогичные показатели у мужчин и максимально достигает соотношения 11:3.

3) Проявления депрессии и тревоги наиболее выражены у женщин репродуктивного возраста при СРК по запорному типу.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Meleine M, Matricon J. Gender-related differences in irritable bowel syndrome: Potential mechanisms of sex hormones. *World J Gastroenterol* 2014; 20(22): 6725-6743.
2. Heitkemper M., Jarett M, Bond EF, Chang L. Impact of sex and gender on irritable bowel syndrome. *Biol Res Nurs* 2003; 5:56-65.
3. Garcia Rodrigues LA, Ruigomez A, Wallander MA, Johansson S, Olbe L. Detection of colorectal tumor and inflammatory bowel during follow-up of patients with initial diagnosis of irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35: 306-311.
4. Margaret M. Heitkemper, R.N., Ph.D., and Monica Jarett. *Gynecological Aspects of Irritable Bowel Syndrome*. Department of Biobehavioral Nursing & Health Systems, University of Washington, Seattle. International Foundation for Functional Gastrointestinal Disorders FFGD.
5. Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome process. *Gastroenterology*. 2006; 130: 1377-1390.
6. Rief W, Hiller W, Heuser J. *SOMS - Das Screening für Somatoforme Störungen: Manual zum Fragebogen*. Bern: Huber; 1997.
7. Longstreth GF, Wolde-Tsadik G. Irritable bowel-type symptoms in HMO examinees. Prevalence, demographics, and clinical correlates. *Dig. Dis. Sci.* 1993; 38: 1581-1589.
8. Toner BB, Akman D. Gender role and irritable bowel syndrome: literature review and hypothesis. *Am. J. Gastroenterol.* 2000; 95: 11-16.
9. Gwee KA, Lu CL, Ghosal UC. Epidemiology of irritable syndrome in Asia: something old, something new, something borrowed. *J. Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 1601-1607.
10. Lovell RM, Ford AC. Effect of gender on prevalence of irritable bowel syndrome in the community: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 991-1000.
11. Adeyemo M. A., Spiegel B. M. R., and Chang L. Meta-analysis: do irritable bowel syndrome symptoms vary between men and women? *Aliment Pharmacol Ther.* 2010 Sep; 32(6): 738-755.
12. Anbardan SJ, Daryani NE, Fereshtehjad S-M et al. Gender Role in Irritable Bowel Syndrome: A Comparison of Irritable Bowel Syndrome Module (ROME III) Between Male and Female Patients. *J Neurogastroenterol Motil.* 2012 Jan; 18(1): 70-77.
13. Moore J, Barlow D, Jewell D, Kennedy S. Do gastrointestinal symptoms vary with the menstrual cycle? *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1998; 105: 1322-1325.
14. Mulak A, Taché Y, Larauche M. Sex hormones in the modulation of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2014; 20(10): 2433-2448.
15. Kane SV, Sable K, Hanauer SB. The menstrual cycle and its effect on inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome: a prevalence study. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 1867-1872.
16. Olafsdottir LB, Gudjonsson H, Jonsdottir HH, Bjornsson E, Thjodleifsson B. Natural history of irritable bowel syndrome in women and dysmenorrhea: a 10-year follow-up study. *Gastroenterol Res Pract* 2012; 2012: 534204.
17. Herman J, Pokkunuri V, Braham L, Pimentel M. Gender distribution in irritable bowel syndrome is proportional to the severity of constipation relative to diarrhea. *Gend Med* 2010; 7: 240-246.
18. Longstreth GF, Yao JF. Irritable bowel syndrome and surgery: a multivariable analysis. *Gastroenterology* 2004; 126: 1665-1673.
19. Sanoja R, Cervero F. Estrogen-dependent abdominal hyperalgesia induced by ovariectomy in adult mice: a model of functional abdominal pain. *Pain* 2005; 118: 243-253.
20. Sanoja R, Cervero F. Estrogen modulation by ovariectomy-induced hyperalgesia in adult mice. *Eur J Pain* 2008; 12: 573-581.
21. Meurs-Szojda MM, Mijatovic V, Felt-Bersma RJ, Hompes PG. Irritable bowel syndrome and chronic constipation in patients with endometriosis. *Colorectal Dis* 2011; 13: 67-71.
22. Mathur R, Ko a, Hwang LJ, Low K, Azziz R, Pimentel M. Polycystic ovary syndrome is associated with an increased prevalence of irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 1085-1089.

ТҮЙІНДЕМЕ

РЕПРОДУКТИВТІ ЖАС МӨЛШЕРІНДЕГІ ӘЙЕЛ КІСІЛЕРДЕГІ ТІТІРКЕНГЕН ІШЕК СИНДРОМЫ

А.П. Погромов, В.М. Зуев, М.Г. Мнацаканян, О.В. Ташян, Д.В. Овчинникова

Ресей денсалық сақтау министірлігі И.М. Сеченов атындағы Тұңғыш МММУ

Ресей, Мәскеу

Репродуктивті жас мөлшеріндегі әйел кісілердің ер кісілермен салыстырғандағы ТІС өту жолдарының зерттелуі жүргізілді.

Репродуктивті жас мөлшеріндегі әйел кісілерде ТІС сол жас мөлшеріндегі ер кісілерге қарағанда едәуір жиі кездеседі, әйел кісілер / ер кісілер қатынасы 9:1 құрайды; әйел кісілерде сонымен қатар коморбидты симптомдар саны едәуір көп; репродуктивті жас мөлшеріндегі әйел кісілерде ТІС іштің қатып қалу түрінде депрессияның және уайымдаушылықтың білінуі айқын.

Түйін сөздер: : *тітіркенген ішек синдромы, репродуктивті жас мөлшеріндегі әйел кісілер, коморбидты симптомдар, депрессия, уайымдау.*

SUMMARY

IRRITABLE BOWEL SYNDROME IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE

A.P. Pogromov, V.M. Zuev, M.G. Mnatsakanyan, O.V. Tashchayn, D.V. Ovchinnikova

First moscow state medical university M. Sechenov

Russia, Moscow

Different types of clinical course of the IBS were compared in the group of women of reproductive age and the group of men.

The aim of the study

To investigate the prevalence of associated (comorbide) symptoms among women of reproductive age with IBS compared to the men under 45 years with IBS; to evaluate the types of IBS clinical course in combination of the psychovegetative status changes.

Material and methods

90 women with IBS (under 45 years) and 35 men with IBS (under 45 years) were examined.

The Rome III (2006) diagnostic criteria of the IBS were applied. The analysis of associated symptoms was conducted by using SOMS-2 questionnaire, the depression degree was evaluated by the Beck Depression Inventory and anxiety by the Spilberger Anxiety Test.

The results

By women of the reproductive age with IBS compared to men the higher rate of the following symptoms was observed: different types of pain syndromes and psychovegetative changes. The constipation type IBS was observed only by women and was associated with the expressed psychovegetative status abnormalities.

Conclusion

By women of reproductive age the prevalence of the IBS is significantly higher than by men of the same age, the women/men ratio is 9:1; there are significantly higher frequency of comorbide symptoms by women than by men with IBS; the higher degree of depression and anxiety can be seen in the constipation type of IBS by the women of reproductive age.

Key words: *irritable bowel syndrome, women of reproductive age, comorbide symptoms, depression, anxiety*

УДК 618.1

ПРЕДГРАВИДАРНАЯ ПОДГОТОВКА ЖЕНЩИН С ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИЕЙ

Л.А. Озолия¹, И.А. Лапина¹, Т.Д. Алиева², Ш.К. Сармудасва²

*Кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета ГБОУ ВПО РНИМУ
им. Н.И.Пирогова Министерства здравоохранения РФ¹, Россия, Москва*

*Кафедра акушерства и гинекологии Казахского медицинского университета
непрерывного образования Министерства здравоохранения РК², Казахстан, Алматы*

АННОТАЦИЯ

Предгравидарная подготовка при ГГЦ должна обязательно включать определение исходного уровня ГЦ в плазме крови с последующей его коррекцией. При выявлении гиперкоагуляции или активации внутрисосудистого свертывания крови пациенткам также назначают коррекцию гемостаза (низкомолекулярные гепарины, дезагреганты, флеботоники). Для комплексной профилактики ГГЦ хорошо себя зарекомендовал поливитаминно-минеральный комплекс Витрум Пренатал Форте, содержащий 13 витаминов, в том числе, фолиевую кислоту и витамины группы В в оптимальных дозировках, а также 10 микроэлементов, необходимые в процессах свертывания крови. Благодаря проведению адекватной предгравидарной подготовки у большинства пациенток удается нормализовать уровень гомоцистеина в крови и снизить риск пороков развития плода и акушерских осложнений в дальнейшем, при возникновении желанной беременности.

Ключевые слова: гомоцистеин, синдром гомоцистеинурии, профилактика ГГЦ, предгравидарная подготовка женщин с ГГЦ.

Гомоцистеин (ГЦ) – это аминокислота, которая не поступает в организм человека с пищей, а является продуктом превращения метионина, содержащегося в мясных и молочных продуктах. ГЦ входит в число восьми незаменимых аминокислот, необходимых организму человека для синтеза белка. ГЦ постоянно образуется, но его избыток в организме человека может обратно превратиться в метионин. Метаболизм ГЦ происходит внутри клеток при участии нескольких ферментов (метилтетрагидрофолатредуктаза (МТГФР), метионинсинтаза, метилтрансфераза, цистатионсинтаза, др.) и их кофакторов (витаминов В1, В6, В12, фолиевой кислоты) [5,6]. Пути метаболизма ГЦ представлены на рисунке 1.

При нарушениях метаболизма ГЦ происходит его накопление сначала в самой клетке, затем ГЦ выходит во внеклеточное пространство, а далее – попадает в просвет кровеносных сосудов, что приводит к состоянию гипергомоцистеинемии (ГГЦ). Причины для возникновения ГГЦ могут быть врожденные и приобретенные. В 1962г. был открыт синдром гомоцистеинурии, связанный с дефицитом фермента цистатионсинтазы. При данном заболевании отмечаются умственная отсталость, деформация костей, смещение хрусталика, прогрессирующие сердечно-сосудистые заболевания и очень высокая частота тромбоэмболий. Kilmer McCully углубленно изучал больных с высокими уровнями ГЦ в крови и обнаружил связь ГГЦ с развитием тяжелых сосудистых заболеваний. Эти исследования послужили основой предложенной им в 1975г. гомоцистеиновой теории атеросклероза. Результаты многочисленных исследований позволили установить, что наличие ГГЦ повышает риск развития атеросклероза и тромбоза коронарных, церебральных и периферических артерий и может в ряде случаев являться прогностическим маркером летального исхода. Умеренное повышение уровня ГЦ в плазме крови приводит к раннему развитию окклю-

зивных заболеваний сосудов, нервно-психических заболеваний, а также осложнений беременности, возникновения дефектов нервной трубки и других врожденных аномалий у плода и новорожденного [8,10,13,14].

Врожденная ГГЦ может возникать вследствие генного полиморфизма, приводящего к повреждению и других ферментов, участвующих в метаболизме ГЦ, например, метионинсинтазы. Возможно также нарушение активности метионинсинтазы из-за генетических нарушений метаболизма витамина В12, но наиболее частый ферментный дефект, связанный с умеренным повышением общего гомоцистеина плазмы, – это точечная мутация в кодирующем регионе гена фермента МТГФР. В европейской популяции 10-13% населения являются гомозиготами, а 20-40% – гетерозиготами по этой мутации и при снижении фолатов в пище у них умеренно повышается уровень общего ГЦ плазмы. Степень выраженности ГГЦ при гетерозиготном состоянии варьирует, так как фенотипическое проявление данной мутации зависит от многих факторов [5,6,8].

Приобретенная ГГЦ, по данным литературы, может возникнуть при ряде хронических заболеваний (эндокринные заболевания, опухоли, ревматоидный артрит, псориаз, болезни желудочно-кишечного тракта, нарушение функции почек и др.), вследствие неправильного питания (повышенное потребление мясных, молочных и других богатых метионином продуктов, высокое потребление кофе, недостаток фолатов и витаминов группы В), вредных привычек (курение, злоупотребление алкоголем), при низкой физической активности, стрессе, на фоне приема определенных лекарственных препаратов (цитостатиков, противосудорожных средств, гормональных контрацептивов и др.). Возможны комбинации нескольких причин ГГЦ, наследственных и приобретенных факторов у одной и той же больной [6,8].

Нормальным уровнем гомоцистеина в крови считают 8-10 мкг/л, о тенденции к ГГЦ говорят при наличии 10-15мкг/л, состояние при уровне ГЦ более 15 мкг/л

расценивают как ГГЦ, причем выделяют три степени ее тяжести: легкая ГГЦ – 15-30мкг/л; умеренная (средней тяжести) – 30-50мкг/л и тяжелая ГГЦ – при уровне ГЦ более 50 мкг/л [5].

ПУТИ МЕТАБОЛИЗМА ГОМОЦИСТЕИНА

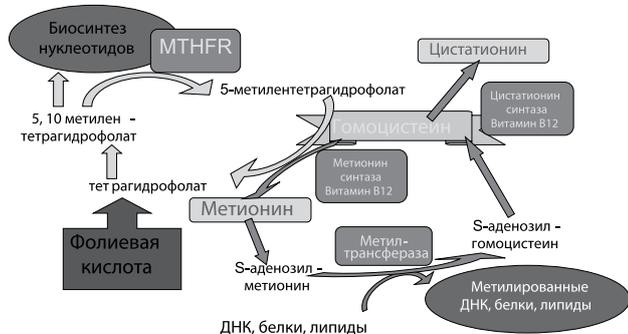


Рисунок 1 – Пути метаболизма гомоцистеина

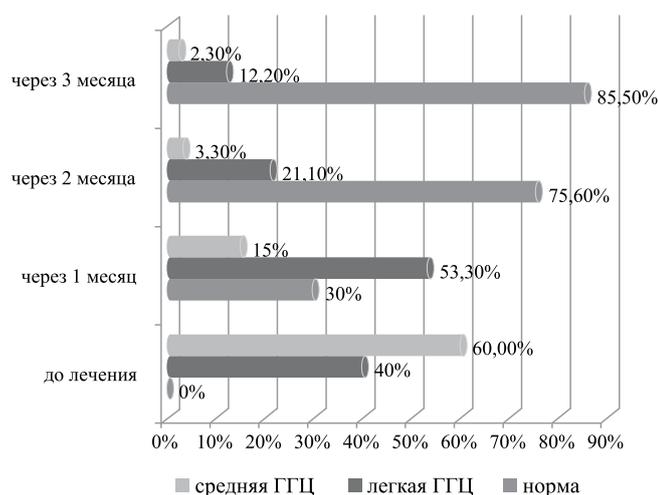


Рисунок 2 – Частота выявления гипергомоцистеинемии до и во время витаминотерапии (%)

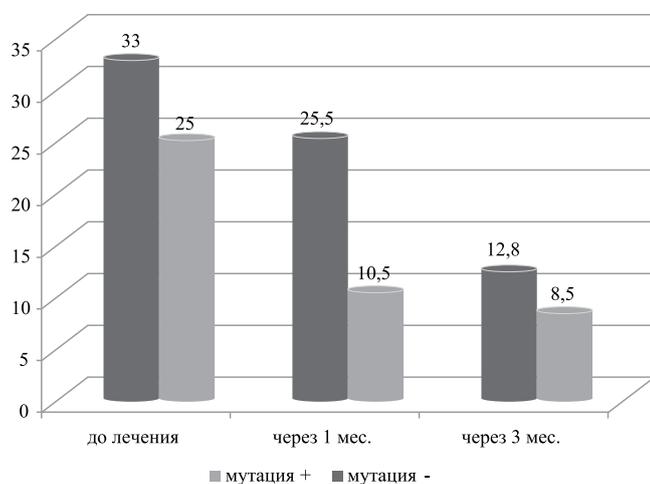


Рисунок 3 – Снижение уровня гомоцистеина в плазме крови у пациенток с врожденной и приобретенной гипергомоцистеинемией в процессе витаминотерапии (%)

Последствиями ГГЦ является:

- Повреждение эндотелия
- Активация агрегации тромбоцитов
- Увеличение прокоагулянтной активности
- Возникновение тромбозов
- Оксидативный стресс (и связанные с ним атеросклероз, умственная отсталость при синдроме Дауна)
- Нарушение обмена оксида азота (NO)
- Нарушение процессов метилирования (лежащих в основе тератогенеза и канцерогенеза)

Высокие концентрации ГЦ в крови приводят, в первую очередь, к повреждению эндотелия сосудов, что отражается на состоянии системы гемостаза. На фоне ГГЦ происходит угнетение синтеза тромбомодулина, без которого тромбин не образует комплекса, активирующего белковые антикоагулянты (протеин С и протеин S), которые, в свою очередь, не оказывают протромботического воздействия на активность факторов V и VIII. Активации свертываемости крови способствует также снижение активности антитромбина-III и гепарина, в результате чего происходит повышение активности тромбина. Возникающие изменения в плазменном звене гемостаза сопровождаются также повышением агрегации тромбоцитов, так как происходит активация реакций арахидонового каскада вследствие повышения чувствительности тромбоцитов к АДФ в результате угнетения экто-АДФ-азы к тромбину вследствие ускорения мобилизации арахидоната из липидов мембраны, а также возникает повышенная адгезивность за счет увеличения на эндотелии фактора Виллибрандта (vWF). Кроме того, есть мнение, что при ГГЦ в крови возрастает антигенность к активатору ингибитора плазмина-1 (Ефимов В.С., Цакалоф А.К.) [2,5,6].

Возникающие при ГГЦ снижения синтеза эндотелием релаксирующего фактора, окиси азота (NO), индукции тканевого фактора и стимуляции пролиферации гладкомышечных клеток predisполагают к эндотелиальной дисфункции, лежащей в основе многих патологических состояний [8].

У беременных, на фоне ГГЦ, развиваются расстройства микроциркуляции и возникает микротромбообразование, способствующие нарушению маточно-плацентарного кровообращения и развитию разнообразных акушерских осложнений [2, 5]:

- Пороки развития плода (дефект спинномозговой трубки, пороки сердца, нижних конечностей, др.)
- Невынашивание беременности
- Плацентарная недостаточность
- Хроническая гипоксия плода
- Гипотрофия плода
- Преждевременная отслойка плаценты
- Преэклампсия

Установлено, что даже умеренное повышение уровня ГЦ в плазме крови до и в начале беременности может способствовать возникновению дефектов нервной трубки, дефектов сердечной перегородки, рото-лицевых расщелин, косопалости [5, 13, 14]. У здоровых женщин уровень ГЦ в крови снижается в конце первого триместра беременности, что способствует нормальному фето-плацентарному кровотоку. Если же, начиная с ранних сроков беременности, у пациентки имеется ГГЦ, возникают нарушения плацентации, что приводит к невынашиванию беременности

[4,10]. Генерализованная микроангиопатия в дальнейшем обуславливает развитие плацентарной недостаточности и преэклампсии, сопровождающейся хронической гипоксией, гипотрофией плода [1, 9, 12]. Состояние ГГЦ с тромбированием сосудов плаценты может привести к преждевременной отслойке плаценты во втором-третьем триместрах беременности или в начале родов [7].

В многочисленных исследованиях, проведенных за последние двадцать лет, доказано, что повышенный уровень ГЦ в крови снижается при назначении пациентам фолиевой кислоты и витаминов группы В [2, 11]. В Кокрановском руководстве (2010г.) приводятся данные 4 исследований (Lumley J., Watson L., Watson M., Bower C.), в которых участвовали 6425 женщин, продемонстрировавших, что добавки фолатов в период до зачатия и после него снижали частоту дефектов нервной трубки у плодов (ОР 0,28; ДИ 0,13-0,58) и не увеличивали значительно частоту выкидышей, внематочной беременности или мертворождений, хотя несколько повышали частоту многоплодной беременности [3].

ЦЕЛЬ

Исходя из этого, целью нашего исследования явилось: определить эффективность применения поливитамино-минерального комплекса Витрум Пренатал форте при предгравидарной подготовке женщин с гипергомоцистеинемией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Критерием включения в исследование явилось выявление у пациенток, планирующих беременность, состояния ГГЦ. Уровень ГЦ в плазме крови определяли методикой жидкостной хроматографии под высоким давлением с последующей электрохимической детекцией (Smolin L.A., Shneider J.A., 1988; в модификации проф. Ефимова В.С., 2001) [5]. Обследованные образцы крови подвергали химической обработке, в процессе которой происходило отделение ГЦ от белка. Полученный раствор, содержащий ГЦ, подвергали хроматографии. Концентрацию ГЦ определяли с помощью компьютерной программы по величине площади пика, с использованием калибровочного графика. Нормальным считали уровень ГЦ, соответствующий 8-10мкг/л.

При наличии повышенной концентрации ГЦ проводили обследование на наличие мутации МТГФР (С677Т), для чего вначале выделяли ДНК из периферической крови (методом Lindblom B., Holmlund G., 1988). Концентрацию

ДНК определяли спектрофотометрически, после чего проводили полимеразную цепную реакцию (ПЦР), продукты которой анализировали электрофорезом в 3% агарозном геле с использованием стандартного трис-ацетатного буфера (Maniatis T. et al., 1982; Патрушев Л.И. и соавт., 1993) [5].

Под наблюдением находились 136 пациенток. В первую группу были включены 30 женщин с ГГЦ на фоне мутации МТГФР, во вторую группу – 71 пациентка с ГГЦ без наличия данной мутации. Также в исследование были включены 35 женщин с нормальным уровнем ГЦ в плазме крови (контрольная группа). Помимо исследования на уровень ГЦ и мутацию МТГФР, всем пациенткам было проведено всестороннее клинико-лабораторное и инструментальное обследование, в процессе выполнения которого были выявлены возможные факторы риска для ГГЦ (таблица 1).

При выявлении ГГЦ у пациенток, планирующих в ближайшие месяцы беременность, им назначали корректирующую терапию: фолиевая кислота 3мг/сутки, а также поливитамино-минеральный комплекс Витрум Пренатал Форте по 1 таблетке в сутки, содержащий более высокие дозы витаминов группы В, по сравнению с другими поливитаминами препаратами: витамин В1 - 3мг, витамин В2 - 3,4мг, витамин В6 - 10мг, витамин В12 - 12мкг, фолиевая кислота - 800 мкг. Дозу фолиевой кислоты назначали, базируясь на данных литературы [1,2,4,11,13].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При обследовании женщин с ГГЦ были выявлены следующие факторы риска: анемия, прием комбинированных оральных контрацептивов (КОК), заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), недостаток в пище фолатов, высокое потребление кофе (более 2 чашек в день), курение (табл.1).

Как видно из таблицы 1, все факторы риска для развития ГГЦ встречались достоверно чаще у пациенток 1-й и 2-й групп (имеющий повышенный уровень ГЦ в плазме крови), по сравнению с пациентками контрольной группы, у которых уровень ГЦ был в пределах нормы, причем частота встречаемости факторов риска во 2-й группе пациенток, не имеющих мутацию фермента МТГФР, была выше, чем в 1-й группе пациенток (с наличием данной мутации). Примерно 2/3 пациенток второй группы имели одновременно от 2 до 4 различных факторов риска ГГЦ.

При беседе пациенткам было рекомендовано отказаться от курения, ограничить прием кофе, обогатить свой ра-

Таблица 1 – Частота встречаемости факторов риска (%) для развития ГГЦ у обследованных пациенток

Факторы риска гипергомоцистеинемии	1 группа (N=30) (мутация+)	2 группа (N=71) (мутация -)	3 группа (N=35) контроль
Анемия (менее 100г/л)	3,3	4,2	0
Прием КОК	0	88,2*	0
Заболевания ЖКТ	33,3	49,3*	20,0
Диета, бедная фолатами	66,7*	84,5*	14,3
Высокое потребление кофе (более 2 чашек в день)	43,3*	46,5*	28,6
Курение	9,9	28,2*	5,7

* достоверность отличий между группами пациенток с ГГЦ и контрольной группой (p<0,05).

цион продуктами, содержащими фолаты, прекратить прием КОК, обследоваться и лечиться по поводу анемии и заболеваний ЖКТ. Кроме того, с целью коррекции уровня ГЦ в крови, планирующим беременность женщинам назначали фолиевую кислоту по 1мг (табл.1) 3 раза в день и Витрум Пренатал Форте по 1 таб. 1 раз в день в течение 3 месяцев.

Одновременно, при выявлении в процессе обследования изменений в гемостазиограмме, обусловленных активацией системы гемостаза, проводилась и коррекция данных нарушений. Так, при обнаружении гиперкоагуляции, пациенткам назначали низкомолекулярный гепарин фраксипарин по 0,3 мл подкожно 1 раз в день курсом на 10 дней с последующим обследованием состояния системы гемостаза. А при наличии признаков изменений в стенках вен (варикозной болезни) – флеботонизирующий препарат флебодиа 600 (содержащий диосмин) по 1таблетке утром в течение 1 месяца. Контроль за проводимой терапией проводили ежемесячно. Заслуживает внимания тот факт, что уровень ГЦ прогрессивно снижался в процессе лечения (рисунок 2).

Как показали наши исследования, значительное уменьшение средней концентрации ГЦ в плазме крови отмечалось уже через 1 месяц от начала лечения. Так, если до лечения 40% наших пациенток имели легкую ГЦ, а 60% - умеренную ГЦ, то уже через 1 месяц умеренная ГЦ имела место всего у 15% женщин, легкая ГЦ – у 55%, а у 30% - уровень ГЦ в крови стал нормальным. Через 2 месяца от начала лечения умеренная ГЦ сохранялась у 3,3% пациенток, легкая ГЦ – у 21,7%; а нормальный уровень ГЦ зарегистрирован у 75,0% обследованных женщин. И, наконец, через 3 месяца от начала лечения, умеренная ГЦ отмечалась у 2,3% пациенток, легкая ГЦ – у 12,2% обследованных и нормальный уровень ГЦ – у 85,5% женщин.

Снижение уровня ГЦ в плазме крови более быстро происходило у пациенток, не имеющих мутацию фермента МТГФР, чем у имеющих данную мутацию (рисунок 3). Осо-

бенно быстро снижался уровень ГЦ у пациенток, не имеющих мутацию фермента МТГФР в первый месяц лечения: от среднего уровня $25,0 \pm 1,1$ мкг/л до $10,2 \pm 0,8$ мкг/л (фактически до нормальных значений), тогда как у пациенток, имеющих мутацию фермента МТГФР, средние уровни гомоцистеина снизились от $33,5 \pm 1,2$ мкг/л только до $25,1 \pm 1,3$ мкг/л, что соответствует легкой ГЦ. Учитывая более медленное снижение уровня ГЦ в плазме крови у пациенток с врожденной ГЦ, курс предгравидарной подготовки у них должен быть более длительным – не менее 3 месяцев, с контролем уровня ГЦ и состояния системы гемостаза в динамике.

Таким образом, предгравидарная подготовка при ГЦ должна обязательно включать определение исходного уровня ГЦ в плазме крови с последующей его коррекцией. Доза фолиевой кислоты в сутки для снижения повышенной концентрации гомоцистеина по данным наших исследований, а также данным литературы, составляет 3-5мг. При выявлении гиперкоагуляции или активации внутрисосудистого свертывания крови пациенткам также назначают коррекцию гемостаза (низкомолекулярные гепарины, дезагреганты, флеботоники). Следует отметить, что помимо традиционно применяющихся моно-препаратов фолиевой кислоты, для комплексной профилактики ГЦ хорошо себя зарекомендовал поливитаминно-минеральный комплекс Витрум Пренатал Форте, содержащий 13 витаминов, в том числе, фолиевую кислоту и витамины группы В в оптимальных дозировках, а также 10 микроэлементов, многие из которых необходимы, так как участвуют в процессах свертывания крови. Данный поливитаминно-минеральный комплекс успешно применяется в акушерской практике уже более 10 лет. Благодаря проведению адекватной предгравидарной подготовки у большинства пациенток удается нормализовать уровень гомоцистеина в крови и снизить риск пороков развития плода и акушерских осложнений в дальнейшем, при возникновении желанной беременности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ахмедова Е.М. Гипергомоцистеинемия у беременных с гестозом. Автореферат дисс.....к.м.н. - М., - 2003.- 24с.
2. Доброхотова Ю.Э., Джеббава Э.М., Хейдар Л.Х. и соавт. Значение фолиевой кислоты в акушерстве и перинатологии // Проблемы репродукции. - 2006.-№1.-С.98-101.
3. Кокрановское руководство: Беременность и роды. Перевод с англ. под редакцией Сухих Г.Т.- Москва.-Логосфера.- 2010.- 410с.
4. Кошелева Н.Г. Современная тактика лечения и профилактики невынашивания беременности с учетом этиопатогенеза // Проблемы репродукции.- 1997.-№3.-с.45-50.
5. Макаров О.В., Озолина Л.А. Профилактика венозных тромбозов и тромбоэмболий в акушерстве и гинекологии. М., 2004г.- 167с.
6. Макаров О.В., Керчелаева С.Б., Озолина Л.А. Приобретенные и наследственные факторы тромбофилии в развитии осложнений беременности. М.-2006.- 120 с.
7. Eskes T.K. Clotting disorders and placental abruption: homocysteine – a new risk factor // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2001.-95: 206-12.
8. Hayden M.R., Tyagi S.C. Homocysteine and reactive oxygen species in metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus and atherosclerosis: The pleiotropic effects of folate supplementation. // Nutr. J.- 2004.-3:4.-10-12.
9. Mignini L.E., Latthe P.M., Villar J. et al. Mapping and theories of preeclampsia: the role of homocysteine // Obstet Gynecol.- 2005.-105:411-25.
10. Nelen W.L., Blom H.J., Steegers E.A. et al. Hyperhomocysteinemia and recurrent early pregnancy loss: a meta-analysis // Fertil. Steril. – 2000.-74:1196-99.
11. Ozturk O., Saridogan E., Jauniaux E. Drug intervention in early pregnancy after assisted reproductive technology // Reprod. Biomed. Online.- 2004.- 9(4): 452-65.
12. Rajkovic A., Catalano P.M., Malinow M.R. Elevated homocysteine level with preeclampsia // Obstet. Gynecol. - 1997.- 90: 168-71.

13. Rosenquist T.H., Ratashak S.A., Selhud J. Homocysteine induces congenital defects of the heart and neural tube: effect of folic acid // *Proc Natl Acad Sci USA.*- 1995.-93:1527-32.
14. Wong W.Y., Eskes T.K.A.B., Kuijpers-Jagtman A.M. et al. Nonsyndromic orofacial clefts: association with maternal hyperhomocysteinemia // *Teratology.*-1999.-60:253-57.

REFERENCES

1. Ahmedova E.M. Gipergomotsisteinemiya u beremennykh s gestozom. Avtoreferat diss.....k.m.n. - M., - 2003.- 24s.
2. Dobrohotova Yu.E., Dzhobava E.M., Heydar L.H. i soavt. Znachenie folievoy kisloty v akusherstve i perinatologii // *Problemy reproduksii.* - 2006.-#1.-S.98-101.
3. Kokranovskoe rukovodstvo: Beremennost i rodyi. Pervod s angl. pod redaktsiyey Suhih G.T.- Moskva.-Logosfera.- 2010.- 410s.
4. Kosheleva N.G. Sovremennaya taktika lecheniya i profilaktiki nevinashivaniya beremennosti s uchetom etiopatogeneza // *Problemy reproduksii.*- 1997.-#3.-s.45-50.
5. Makarov O.V., Ozolinya L.A. Profilaktika venoznykh trombozov i tromboemboliy v akusherstve i ginekologii. M., 2004g.- 167s.
6. Makarov O.V., Kerchelaeva S.B., Ozolinya L.A. Priobretennyye i nasledstvennyye faktory trombofilii v razvitii oslozhneniy beremennosti. M.-2006.- 120 s.
7. Eskes T.K. Clotting disorders and placental abruption: homocysteine – a new risk factor // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2001.-95: 206-12.
8. Hayden M.R., Tyagi S.C. Homocysteine and reactive oxygen species in metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus and atherosclerosis: The pleiotropic effects of folate supplementation. // *Nutr. J.*- 2004.-3:4.-10-12.
9. Mignini L.E., Latthe P.M., Villar J. et al. Mapping and theories of preeclampsia: the role of homocysteine // *Obstet Gynecol.*- 2005.-105:411-25.
10. Nelen W.L., Blom H.J., Steegers E.A. et al. Hyperhomocysteinemia and recurrent early pregnancy loss: a meta-analysis // *Fertil. Steril.* – 2000.-74:1196-99.
11. Ozturk O., Saridogan E., Jauniaux E. Drug intervention in early pregnancy after assisted reproductive technology // *Reprod. Biomed. Online.*- 2004.- 9(4): 452-65.
12. Rajkovic A., Catalano P.M., Malinov M.R. Elevated homocysteine level with preeclampsia // *Obstet. Gynecol.* - 1997.- 90: 168-71.
13. Rosenquist T.H., Ratashak S.A., Selhud J. Homocysteine induces congenital defects of the heart and neural tube: effect of folic acid // *Proc Natl Acad Sci USA.*- 1995.-93:1527-32.
14. Wong W.Y., Eskes T.K.A.B., Kuijpers-Jagtman A.M. et al. Nonsyndromic orofacial clefts: association with maternal hyperhomocysteinemia // *Teratology.*-1999.-60:253-57.

ТҮЙІНДЕМЕ

ГИПЕРГОМОЦИСТЕНИНЕМИЯСЫ БАР ӘЙЕЛ КІСІЛЕРДІ ГРАВИДАР АЛДЫҢҒЫ ДАЙЫНДАУ

Л.А.Озолия¹, И.А.Лапина¹, Т.Д.Алиева², Ш.К.Сармұлдаева²

РФ денсаулық сақтау министрлігінің Н.И. Пирогов атындағы МБББМ ЖМО РҰЗМУ емдеу ісі факультетінің акушерлік іс және гинекология кафедрасы¹, Ресей, Мәскеу

ҚР денсаулық сақтау министрлігінің үздіксіз білім беру Қазақ медицина университетінің акушерлік іс және гинекология кафедрасы², Қазақстан, Алматы

ГГЦ кезіндегі гравидар алдыңғы дайындығы қан плазмасындағы ГЦ бастапқы деңгейін анықтауды және оның кейінгі реттеуін кірістіру керек. Қанның тамыр ішкілік ұюының гипероагуляциясы немесе белсенділігі анықталған жағдайда емделушілерге гемостаз реттелуін (төмен молекулалық гепариндер, дезагреганттар, флеботониктер) белгілейді. ГГЦ кешенді алдын алу үшін құрамына 13 витамин, оның ішінде фолий қышқылы және оңтайлы мөлшердегі В тобының витаминдері, сонымен қатар қан ұюына қажетті 10 микроэлементтер кірістірілген Витрум Пренатал Форте поливитаминді – минералды кешені кеңінен таралған. Емделушілердің көбісінің алдын ала адекватты гравидар алдыңғы дайындықтың жүргізілуі нәтижесінде қан құрамындағы гомоцистеиннің деңгейін қалпына келтіру, жүктіліктің туындауы кезінде құрсақтағы нәрестеде ақаулардың дамуы және кейінгі акушерлік асқинулардың қаупін төмендетуге мүмкіндік береді.

Түйін сөздер: гомоцистеин, гомоцистеинурия синдромы, ГГЦ алдын алуы, ГГЦ әйел кісілерді гравидар алдыңғы дайындау.

SUMMARY

PREGRAVID TRAINING FOR WOMEN WITH HYPERHOMOCYSTEINEMIA

L.A.Ozolinya¹, I.A.Lapina¹, T.D.Alieva², Sh.K.Sarmuldaeva²

Department of Obstetrics and Gynecology, Medical Faculty Medical University

Rnrmu them. Ministry of Health RF¹ Pirogov, Russia, Moscow

Department of Obstetrics and Gynecology of the Kazakh Medical University

Continuing Education of the Ministry of Health PK², Kazakhstan, Almaty

Pregravid training in HHC must include the definition of the initial level in the blood plasma of GC with its subsequent correction. In identifying the hypercoagulable state or activation of intravascular coagulation patients and prescribe correction hemostasis (low molecular weight heparins, disaggregants, flebotoniki). For comprehensive prevention HHC has proved popular multivitamin-mineral complex Vitrum Prenatal Forte containing 13 vitamins, including folic acid and B vitamins in the optimal dosages and 10 trace elements, essential in blood clotting. Thanks to adequate preparation pregravid the majority of patients manage to normalize the levels of homocysteine in the blood and reduce the risk of fetal malformations and obstetric complications in the future, when a desired pregnancy.

Key words: *homocysteine, gomotsisteinurii syndrome, prevention HHC pregravid training for women with HHC.*

УДК 618.1-089

СОХРАНЕНИЕ РЕПРОДУКТИВНОГО ПОТЕНЦИАЛА ПОСЛЕ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ

В.А. Бенюк, Я.М. Винярский, И.А. Усевич, Т.Р. Никонюк

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца

Клиническая больница «Феофания»,

Украина, Киев

АННОТАЦИЯ

В статье приведены результаты исследований, свидетельствующие об эффективности предложенной авторами методики ведения послеоперационного периода у женщин после хирургического лечения прогрессирующей трубной беременности лапароскопическим доступом. Предложенная методика позволила снизить риск развития послеоперационных инфекционных осложнений и вероятность возникновения спаечного процесса, что способствовало сохранению репродуктивной функции женщин.

Ключевые слова: трубная беременность, лапароскопия, репродуктивное здоровье.

В современных условиях демографического кризиса проблема сохранения репродуктивного потенциала имеет не только социально-экономическое, но и медицинское значение. Несмотря на достижения в медицине и внедрение современных инновационных технологий проблема бесплодия остается одной из главных проблем в гинекологической практике [1, 3]. Среди причин бесплодия трубно-перитонеальный фактор остается ведущим. К факторам риска развития спаечного процесса малого таза следует отнести воспалительные заболевания малого таза, наружный эндометриоз, ишемию в зонах оперативного вмешательства и травматические повреждения брюшины, наследственную предрасположенность к образованию спаек [7, 10, 11]. Не следует забывать, что именно оперативные вмешательства в значительной степени определяют развитие спаечного процесса в малом тазу, а именно:

- хирургическое лечение эндометриоза - 82%;
- рассечение спаек - 76%;
- операции на маточных трубах - 76%;
- операции на яичниках - 75%;
- миомэктомии - 68%.

Во второй половине XX в. наметилась стойкая тенденция к росту частоты внематочной беременности во всем мире, особенно среди подростков и молодых нерожавших женщин. Согласно данным эпидемиологических исследований в индустриально развитых странах средняя частота внематочной беременности составляет 1,2–1,4% по отношению к общему числу беременностей и 0,8–2,4% по отношению к родам [1–3, 5, 6]. Частота внематочной беременности составляет 1 на 200 беременностей. В США частота внематочной беременности колеблется от 1:100 до 1:400 зачатий [15, 16].

Материнская смертность при эктопической беременности занимает второе место в мире и обусловлена массивными кровотечениями и шоком. Особую актуальность представляет проблема «первой» внематочной беременности, поскольку более чем у 50% женщин после хирургического лечения нарушается репродуктивная функция, а частота повторных эктопических беременностей составляет 7–17%. Некоторые авторы утверж-

дают, что частота наступления маточной беременности выше после органосохраняющих операций (21–26%) по сравнению с радикальными (до 10%). Вместе с тем, выполнение органосберегающей операции при отсутствии морфологических изменений противоположной маточной трубы не приводит к достоверному улучшению показателей фертильности по сравнению с тубэктомией [4, 9, 13, 17]. Вопрос о выборе наиболее оптимального объема хирургического лечения трубной беременности и тактики ведения послеоперационного периода остается по-прежнему дискуссионным. Вышеизложенное диктует необходимость изучения особенностей состояния репродуктивного здоровья женщин после хирургического лечения трубной беременности, что и является целью нашего научного исследования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 80 пациенток, прооперированных лапароскопическим доступом по поводу прогрессирующей трубной беременности с пластикой маточной трубы, которые были распределены на две группы: • основную группу составили 40 женщин, у которых хирургическое лечение и ведение послеоперационного периода проводилось по предложенной нами методике; • в группу сравнения вошли 40 женщин, которым проводили традиционное лечение трубной беременности; • контрольную группу (n=20) составили практически здоровые женщины.

При обследовании изучали анамнестические, объективные, лабораторные данные, а также результаты эхографических и рентгенологических методов исследования. В нашей клинике разработаны и внедрены в практику мероприятия по сохранению репродуктивной функции у больных с внематочной беременностью, которые предполагают несколько этапов:

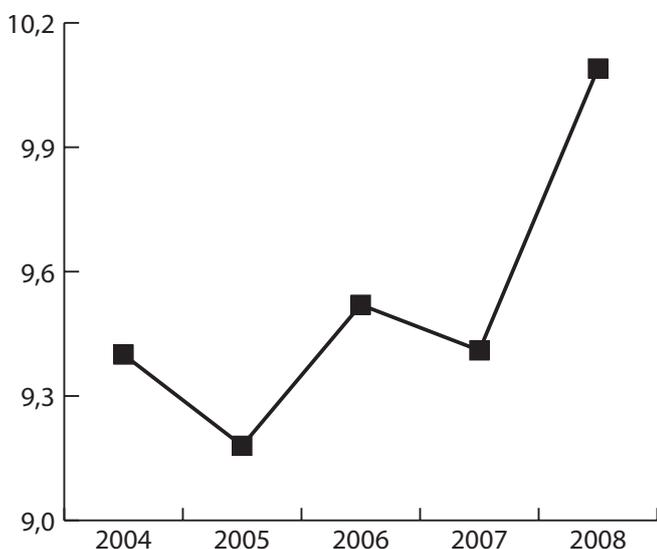
1. Этап обследования, уточнения диагноза и определения тактики оперативного вмешательства.
2. Интраоперационный этап.
3. Послеоперационный и ранний реабилитационный этапы.
4. Поздний реабилитационный этап (от 1 до 6 мес после операции).

Комбинация трансвагинального УЗИ и определение уровня бета_субъединицы ХГ позволяет диагностировать беременность у 98% больных с 4–5_й акушерской недели беременности. Кульдоцентез используется только в редких urgentных случаях. Мы отказались от использования диагностического выскабливания в связи с его низкой информативностью. В спорных случаях с целью диагностики может быть использована гистероскопия. Использование современных высокотехнологических УЗС методик позволяет не только установить диагноз, но и точно локализовать расположение плодного яйца, что позволяет более точно спланировать предстоящее оперативное вмешательство. Тяжелое состояние больной, наличие выраженных гемодинамических нарушений (гипотензия, гиповолемия, гематокрит менее 30%) являются абсолютными показаниями для оперативного вмешательства путем лапаротомии с удалением беременной маточной трубы и проведением противошоковой терапии. Объем оперативного вмешательства должен быть определен индивидуально – с учетом анамнеза, морфологического состояния маточной трубы и интегрального терапевтического индекса.

Показания к сальпингэктомии:

- выраженные воспалительные изменения маточной трубы;
- локализация плодного яйца в интрамуральном отделе маточной трубы;
- пластические операции на трубе в анамнезе;
- наличие экстрагенитальной патологии, являющейся противопоказанием к вынашиванию беременности;
- письменный отказ от восстановления фертильной функции;
- массивная кровопотеря.

В нашей клинике нашел широкое применение ультразвуковой скальпель Harmonic. Ультразвуковой скальпель осуществляет 3 типа воздействия на ткани: диссекцию, коагуляцию и кавитацию. Объем кровопотери снижается до ~20% по сравнению с использованием традиционного электрокоагулятора. Помимо указанных выше преимуществ,



Частота внематочной беременности по Украине на 10 000 взрослого населения

ультразвуковой скальпель за счет особенностей разъединения тканей, способствует профилактике образования спаек.

Интраоперационная профилактика спаечного процесса:

- использование ультразвукового скальпеля;
- тщательная санация и адекватное дренирование малого таза;
- применение противоспаечных средств Интеркост, Коллост;
- интраоперационное введение антибиотиков (Кимацеф);
- гидроперитонеум физиологическим раствором.

В предоперационный период мы прогнозируем предрасположенность организма женщины к образованию спаек путем определения:

- содержания специфических маркеров коллагена – свободного оксипролина (СО), белково_связанного оксипролина (БСО), оксипролинового индекса (ИО) в сыворотке крови и моче [8];
- уровня ацетилированного сульфадимезина в сыворотке крови.

Полученные результаты позволяют оценить вероятность образования спаек в каждом конкретном случае и определить необходимый уровень профилактики их образования.

Ведение позднего реабилитационного периода (от 1 до 6 мес после операции) включает:

- лечебную физкультуру;
- рациональную контрацепцию;
- нормализацию гормонального баланса;
- психоэмоциональную реабилитацию;
- грязелечение;
- физиотерапевтическое лечение.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Обследовано 80 женщин с прогрессирующей трубной беременностью в возрасте от 17 до 42 лет (средний возраст составил $26,7 \pm 0,4$ года). Все пациентки были хорошо информированы об объеме обследований и видах терапии.

Изучение причин возникновения трубной беременности оказало, что предрасполагающими факторами ее развития являлись воспалительные заболевания половых органов (49,4%), искусственные аборт (58,6%), применение внутриматочной контрацепции (7,4%), дисгормональные нарушения (32,3%), оперативные вмешательства на органах брюшной полости (48,7%).

Процесс образования спаек в брюшной полости оценивали по клинико-биохимическим критериями и по уровню специфических маркеров коллагена – свободного (СО) и белок связанного оксипролина (БСО) в плазме крови и в моче.

Оксипролин (ОП) – специфическая аминокислота коллагеновых белков, количественное содержание которой в биологических средах организма позволяет судить об интенсивности катаболизма в тканях. Повышение ОП в крови свидетельствует о дезорганизации коллагеновых структур. В результате предоперационного определения содержания СО и БСО, а также подсчета индекса оксипролина (ИО) мы выявили повышение уровня СО на 26%, снижение уровня БСО на 36% и соответствующий

рост ИО практически у 60% женщин с прогрессирующей трубной беременностью. Данные показатели могут отражать нарушение динамического равновесия между процессами распада и синтеза коллагена и свидетельствовать о предрасположенности к образованию спаечного процесса (с учетом анамнестических факторов). Уровень ацетилированного сульфадимезина через 6 ч после проведения тест-пробы был выше 36% практически у 38% пациенток групп наблюдения. Интенсивность реакции ацетилирования зависит от типа N-ацетилтрансферазы (медленный и быстрый), который является генетически детерминированным для каждого субъекта и остается в течение всей жизни. По количеству ацетилированного сульфадимезина косвенно можно судить о типе ацетилтрансферазы и о скорости синтеза коллагена в организме. Повышение уровня сульфадимезина позволяет выявлять предрасположенность к спаечному процессу, а также определить правильную тактику лечения и профилактику возможных осложнений. Для интраоперационной профилактики гнойно-воспалительных осложнений в нашей клинике с успехом применяется отечественный антибиотик Кимацеф.

Кимацеф – цефалоспориновый антибиотик II поколения для парентерального применения. Угнетает транспептидазу, нарушает биосинтез мукопептида клеточной стенки микроорганизмов, имеет выраженный бактерицидный эффект. Обладает широким спектром антимикробного действия. Для профилактики послеоперационных осложнений Кимацеф назначают в дозе 1,5 г при вводимом наркозе внутривенно струйно. Данный препарат зарекомендовал себя хорошей переносимостью и низким количеством аллергических реакций. При наличии в брюшной полости признаков воспалительной реакции мы проводим повторное введение антибиотика через 12 ч, путь введения тот же. Отсутствие температурной реакции и изменений лабораторных показателей не требует дальнейшего введения антибиотика. Оценка эффективности профилактического введения антибиотиков проводили на основании лейкоцитарной формулы до оперативного вмешательства и на вторые и пятые (амбулаторно) сутки послеоперационного периода (табл. 1). Полученные результаты демонстрируют отсутствие статистически достоверных изменений лейкоцитарной формулы, что может свидетельствовать об эффективности предложенной антибиотикопрофилактики.

При размере гематосальпинкса более 6 см и уровне

в $\text{ХГ} > 3000$ мМЕ/мл мы рекомендуем введение метотрексата 40 мг внутримышечно с целью профилактики персистенции трофобласта. Контроль уровня в ХГ проводят на вторые сутки после операции, при этом низкая скорость снижения является показанием к повторному введению метотрексата. С целью профилактики послеоперационной спаечной болезни, после проведения тщательного туалета брюшной полости мы рекомендуем проводить гидроперитонеум физиологическим раствором в ранний послеоперационный период.

Ведение послеоперационного и раннего реабилитационного периода предполагает:

- восстановление показателей красной крови, коррекцию гемодинамики в случае нарушенной трубной беременности, сопровождающейся значительной кровопотерей;
- обезболивание и противовоспалительное лечение;
- контроль и коррекцию осложнений, связанных с персистенцией трофобласта;
- профилактику гнойно-воспалительных осложнений;
- профилактику спаечного процесса малого таза;
- коррекцию психоэмоционального состояния;
- раннюю послеоперационную активизацию больных (8–10 ч после операции);
- раннее назначение физиотерапевтических процедур.

В послеоперационный период нами была подтверждена высокая эффективность применения дистрептазы с целью профилактики образования спаек. Дистрептаза – суппозитории (15 000 МЕ стрептокиназы и 1250 МЕ стрептодорназы) для ректального применения в послеоперационном периоде в течение 10 дней. Стрептокиназа – активирует проэнзим в плазминоген, плазминоген превращается в плазмин, плазмин растворяет сгустки крови – фибринолитическое действие, улучшается микроциркуляция в очаге воспаления, уменьшается отек, увеличивается доступ антибиотиков и лекарственных средств в очаг воспаления. Стрептодорназа – прерывает связь между пиримидиновыми и пуриновыми основаниями мононуклеотидов, результатом чего является появление олигонуклеотидов; растворяет липкие массы нуклеопротеинов мертвых клеток или гноя, не влияет на структуру и функцию живых здоровых клеток, облегчает резорбцию мертвых клеток. Такая комбинация оказывает рассасывающее, противовоспалительное, анальгезирующее и антитромботическое действие. Дистрептаза

Таблица 1 - Динамика показателей лейкоцитарной формулы в обследуемых группах (M ± m)

Показатель	До операции, n=30	После проведения профилактики	
		2-е сутки	5-е сутки
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	6,54±0,32	6,98±0,34	7,21±0,34
Палочкоядерные, %	6,89±0,33	5,37±0,21	5,11±0,25
Сегментоядерные, %	63,35±1,65	58,91±3,18	61,62±3,48
Лимфоциты, %	21,26±3,89	26,31±2,54	25,34±1,68
Моноциты, %	9,80±0,85	9,8 ± 0,35	9,14±1,35
Эозинофильные гранулоциты, %	1,91±0,40	3,15±0,68	3,68±0,15
СОЭ, мм/ч	20,19±1,46	12,13±0,69	13,27±2,34

Таблица 2 - Содержание оксипролина в плазме крови при хирургическом лечении прогрессирующей трубной беременности

Группы обследованных	Оксипролин (M±m)		Индекс оксипролина
	Свободный	Белок-связан.	
Контрольная, n=20	1,55 ± 0,06	6,48 ± 0,10	0,249 ± 0,09
Основная, n=40 предоперационный период	1,85 ± 0,08	5,68 ± 0,12	0,307 ± 0,08
Основная, n=40 послеоперационный период, 2-е сутки	2,35 ± 0,06	4,92 ± 0,17	0,452 ± 0,18
Основная, n=40 послеоперационный период, 5-е сутки	1,72 ± 0,78	8,28 ± 0,25	0,206 ± 0,18
Основная, n=40 послеоперационный период, 10-е сутки	1,42 ± 0,64	8,96 ± 0,34	0,182 ± 0,04

предотвращает образование спаек и хронизацию процесса. Рассасывает тонкие спайки и размягчает «старые» спайки. В связи с изложенным выше следует отметить, что на 2е сутки послеоперационного периода отмечалось еще болеевыраженное повышение содержания СО, снижение уровня БСО (до 66% и 46% соответственно) и рост ИО (0,452±0,18), поскольку уровень свободного оксипролина отражает интенсивность распада коллагена, а белок_связанного – активность пролиферативных процессов. Такая четкая тенденция прослеживалась на 5_е и 10_е сутки послеоперационного периода и в группе сравнения.. Следует отметить, что показатели специфических маркеров коллагена у пациенток основной группы, применявших на протяжении 10 дней послеоперационного периода дистриптазу, характеризовались менее выраженным снижением содержания СО (1,42±0,64 мкмоль/л) и повышением БСО (8,96±0,34 мкмоль/л), более высоким значением ИО (0,182±0,04), чем в группе сравнения (табл. 2). Экскреция СО с мочой к 10_м суткам послеоперационного периода снизилась на 25%, БСО увеличилась на 46% и статистически достоверно не отличалась в обеих группах наблюдения. В послеоперационный период наблюдалось угнетение фибринолитической активности плазмы крови, особенно у пациенток группы сравнения, что, по нашему мнению, связано с резким сдвигом фибринолитического потенциала в сторону гиперкоагуляции..

С целью изучения состояния репродуктивного здоровья и фертильности пациенток мы провели анализ исходов хирургического лечения трубной беременности лапароскопическим до ступом через 1 и 6 мес после операции. Исследования, проведенные через 1 и 6 мес после оперативного лечения прогрессирующей трубной беременности

Таблица 3 - Ультразвуковая картина в обследуемых группах после лечения (M±m %)

Ультразвуковые признаки	Основная группа, n=40	Группа сравнения, n=40
Увеличение придатков	3,48 ± 3,56 *	22,0 ± 6,28
Кистозные образования	7,00 ± 4,68	14,0 ± 5,43
Спаечный процесс ОМТ	32,0 ± 5,66	65,0 ± 6,54
Признаки гидросальпингса	5,00 ± 4,87 **	22,0 ± 7,24
Наличие выпота	0	0

Примечание: * p < 0,05; ** p < 0,01

в группе наблюдения продемонстрировали показатели СО, БСО и ИО, близкие к нормативным, у 46% пациенток. При изучении последствий перенесенной операции было обнаружено, что практически у каждой четвертой женщины имели место явления спаечного процесса в малом тазу. При этом установлена зависимость выявления данной патологии от методов ведения послеоперационного периода: у пациенток, послеоперационный период которых проводили по предложенной нами методике, частота развития спаек была значительно ниже (32% и 65% соответственно). Так, при УЗИ органов малого таза наряду с признаками спаечного процесса органов малого таза в этой группе обследуемых значительно реже выявлялись признаки как хронического сальпингоофорита, так и кистозно измененных яичников (табл. 3). По данным гистеросальпингографии, проведенной через 6 мес после органосохраняющего хирургического лечения трубной беременности, четкие рентгенологические признаки проходимости оперированной маточной трубы определялись у 42,5% пациенток основной группы и у 20% группы сравнения;контралатеральные маточные трубы были проходимы у 65% и 47,5% пациенток соответственно. Кроме того, перитубарный спаечный процесс был выявлен у 25% (10) пациенток основной группы и у 45% (18) группы сравнения.

ВЫВОДЫ

Таким образом, результаты проведенных исследований свидетельствуют, что основными факторами риска развития беременности в маточной трубе являются перенесенные и пер систирующие воспалительные заболевания внутренних половых органов, искусственное прерывание беременности, дисгормональные нарушения, предшествующие оперативные вмешательства на органах брюшной полости и малого таза. Определение уровня ацетилированного сульфадимезина и специфических коллагеновых маркеров в сыворотке крови у женщин с трубной беременностью, является важным прогностическим и диагностическим критерием в развитии спаечной болезни органов малого таза. Предложенная методика ведения послеоперационного периода у женщин, перенесших оперативное лечение по поводу прогрессирующей трубной беременности лапароскопическим доступом, позволила значительно снизить риск послеоперационных инфекционных осложнений и вероятность возникновения спаечного процесса, что значительно улучшает репродуктивный прогноз и сохраняет фертильность данного контингента женщин.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адамян Л.В., Чернова И.С., Козаченко А.В. Современные подходы к лечению эктопической беременности // Проблемы репродукции. Технологии XXI века в гинекологии. – Медиа Сфера, 2008. – С. 177–178.
2. Адамян Л.В., Белоглазова С.Е., Зурабиани З.Р. Лапароскопия в оперативной гинекологии // Акуш. и гинекол.– 1991. – № 2. – С. 69–74.
3. Алексеева М.А., Екимова Е.В., Колодько В.Г. и др. // Проблемы репродукции. – 2006. – № 3. – С. 7–14.
4. Арсланян К.Н. Раннее восстановительное лечение после микрохирургических операций на маточных трубах (дифференцированное применение преформированных физических факторов). // Дисс. ... канд. мед. наук. – М., 1991.
5. Грязнова И.М. Внематочная беременность. – М.: Медицина, 1980.
6. Кулаков В.И. Структура бесплодия // Акушерство и гинекология. – 2001, N3. – P. 33–36.
7. Кулаков В.И. Послеоперационные спайки: этиология, патогенез, профилактика/ Кулаков В.И., Адамян Л.В., Мынбаев О.А. – М.: Медицина, 1998. – 526 с.
8. Лікування та профілактика спайкової хвороби у дітей після перенесених гострих хірургічних захворювань органів черевної порожнини (клініко_експериментальне дослідження) Автореф.дис... канд. мед. наук: 14.01.09 /О.Б. Боднар; АМН України. Ін_т невідклад. і віднов. хірургії. – Донецьк, 2003. – 18 с.
9. Стрижаков А.Н. с соавт. Принципы и этапы восстановительной терапии после трубной беременности. // Акушерство и гинекология. – 1996. – № 3. – С. 9–12.
10. Тварладзе И.Э., Штыров С. В., Лугдова А.Ю., Демидов А.В. Ошибки в диагностике трубной беременности // Проблемы репродукции. Технологии XXI века в гинекологии. – М.: МедиаСфера, 2008. – С. 182–183.
11. Фаткуллин И.Ф., Альцев Ш.А. Профилактика спайкообразования после лапароскопических операций при внематочной беременности // Проблемы репродукции. Технологии XXI века в гинекологии. – М.: МедиаСфера, 2008. – С. 184.
12. Цраева И.Б. Восстановление репродуктивной функции у женщин с внематочной беременностью при лечении плазмаферезом и эндоваскулярным лазерным облучением крови. // Дисс. ... канд. мед. наук. – М., 1998. – 147 с.
13. Чайка В.К., Носенко Е.Н., Гарсали Р.Б.Л. Реабилитация репродуктивной функции после органосохраняющих операций по поводу трубной беременности. // Проблемы, достижения и перспективы развития медико_биологических наук и практического здравоохранения. Труды Крымского государственного медицинского университета им. С.И. Георгиевского. – 2008., том 144, часть III. – С. 253–255.
14. Brosens I. The value of salpingoscopy in tubal infertility // Reprod. Med. Rev. – 1996, N 5. – P. 1–11.
15. Campo R., Gordts S., Brosens I. Minimally invasive exploration of the female reproductive tract in infertility // Reprod. Biomed. Online. – 2002, Vol. 4, N 3. – P. 40–45.
16. Gordts S., Watrelot A., Campo R., et al. Risk and outcome of bowel injury during transvaginal pelvic endoscopy // Fertil. Steril. – 2001, Vol. 76, N 6. – P. 1238–1241.
17. Watrelot A., Dreyfus J.M., Cohen M. Systematic salpingoscopy and microsalp_pingoscopy during fertiloscopy // J. Am. Assoc. Gynecol. Laparosc. – 2002

REFERENCES

1. Adamyan L.V., Chernova I.S., Kozachenko A.V. Sovremennyye podhody k lecheniyu ektopicheskoy beremennosti // Problemy reproduktivnoy funktsii. Tehnologii XXI veka v ginekologii. – Media Sfera, 2008. – S. 177–178.
2. Adamyan L.V., Beloglazova S.E., Zurabiani Z.R. Laparoskopiya v operativnoy ginekologii // Akush. i ginekol.– 1991. – # 2. – S. 69–74.
3. Alekseeva M.A., Ekimova E.V., Kolodko V.G. i dr. // Problemy reproduktivnoy funktsii. – 2006. – # 3. – S. 7–14.
4. Arslanyan K.N. Rannee vosstanovitelnoe lechenie posle mikrohirurgicheskikh operatsiy na matochnykh trubakh (differentsirovannoe primeneniye preformirovannykh fizicheskikh faktorov). // Diss. ... kand. med. nauk. – M., 1991.
5. Gryaznova I.M. Vnematochnaya beremennost. – M.: Meditsina, 1980.
6. Kulakov V.I. Struktura besplodiya // Akusherstvo i ginekologiya. – 2001, N3. – P. 33–36.
7. Kulakov V.I. Posleoperatsionnyie spayki: etiologiya, patogenez, profilaktika/ Kulakov V.I., Adamyan L.V., Myinbaev O.A. – M.: Meditsina, 1998. – 526 s.
8. Likuvannya ta profilaktika spaykovoYi hvorobi u dItay pIslya perenesenih gostrih hIrugIchnih zahvoryuvan organIv cherevnoYi porozhnini (klInIko_eksperimentalne doslIdzhennya) Avtoref.dis... kand. med. nauk: 14.01.09 /O.B. Bodnar; AMN UkraYini. In_t nevidklad. i vIdnov. hIrugIYi. – Donetsk, 2003. – 18 s.
9. Strizhakov A.N. s soavt. Printsipy i etapy vosstanovitelnoy terapii posle trubnoy beremennosti. // Akusherstvo i ginekologiya. – 1996. – # 3. – S. 9–12.
10. Tvarladze I.E., Shtyirov S. V., Lugdova A.Yu., Demidov A.V. Oshibki v diagnostike trubnoy beremennosti // Problemy reproduktivnoy funktsii. Tehnologii XXI veka v ginekologii. – M.: MediaSfera, 2008. – S. 182–183.
11. Fatkullin I.F., Altsev Sh.A. Profilaktika spaykoobrazovaniya posle laparoskopicheskikh operatsiy pri vnematochnoy beremennosti // Problemy reproduktivnoy funktsii. Tehnologii XXI veka v ginekologii. – M.: MediaSfera, 2008. – S. 184.
12. Tsraeva I.B. Vosstanovlenie reproduktivnoy funktsii u zhenschin s vnematochnoy beremennostyu pri lechenii plazmaferezom i endovaskulyarnym lazernym oblucheniem krovi. // Diss. ... kand. med. nauk. – M., 1998. – 147 s.
13. Chayka V.K., Nosenko E.N., Garsali R.B.L. Reabilitatsiya reproduktivnoy funktsii posle organosohranyayuschih

- operatsiy po povodu trubnoy beremennosti. // Problemy, dostizheniya i perspektivy razvitiya mediko_biologicalicheskikh nauk i prakticheskogo zdravoohraneniya. Trudyi Kryimskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta im. S.I. Georgievskogo. – 2008., tom 144, chast III. – S. 253–255.*
14. Brosens I. *The value of salpingoscopy in tubal infertility //Reprod. Med. Rev. –1996, N 5. – P. 1–11.*
15. Campo R., Gordts S., Brosens I. *Minimally invasive exploration of the female reproductive tract in infertility//Reprod. Biomed. Online. – 2002, Vol. 4,N 3. – P. 40–45.*
16. Gordts S., Watrelot A., Campo R., et al. *Risk and outcome of bowel injury during transvaginal pelvic endoscopy // Fertil.Steril. – 2001, Vol. 76, N 6. – P. 1238–1241.*
17. Watrelot A., Dreyfus J.M., Cohen M. *Systematic salpingoscopy and microsalingoscopy during fertiloscopy // J. Am. Assoc. Gynecol. Laparosc. – 2002*

ТҮЙІНДЕМЕ

ЛАПАРОСКОПИЯЛЫҚ ОТАЛАРДАН КЕЙІНГІ РЕПРОДУКТИВТІ ӘЛЕУЕТТІЛІКТІҢ САҚТАЛУЫ

В.А. Бенюк, Я.М. Винярский, И.А. Усевич, Т.Р. Никонюк

*А.А. Богомолец атындағы ұлттық медицина университеті,
«Феофания» клиникалық ауруханасы,
Украина, Киев*

Мақалада үдемелі түткі жүктілікті лапароскопиялық қол жетімділік әдісімен хирургиялық емдеуден кейінгі әйел кісілердің отадан кейінгі мерзімін авторлардың ұсынылған жүргізу әдістемесінің нәтижелілігін айғақтайтын қорытындылар келтірілген. Ұсынылған әдістеме әйел кісілердің репродуктивті денсаулығын сақтап қалуға мүмкіндік жасаған отадан кейінгі инфекциялық асқинулардың қаупін және қосылу үрдістерінің туындай ықтималдылығын төмендетуге мүмкіндік берді.

Түйін сөздер: *түткілік жүктілік, лапароскопия, репродуктивті денсаулық.*

SUMMARY

PRESERVATION OF REPRODUCTIVE POTENTIAL AFTER LAPAROSCOPING OPERATIONS

V. Benyuk, I. Vinjarskiy, Y. Usevich, T. Nikonyuk

*Medical University befalf Bogomolets
«Pheophania» clinical hospital
Ukraine, Kyiv*

In article the convincing data testifying to efficiency of the scheme offered by authors of conducting of the postoperative period at women transferred laparoscopying operation concerning progressing trumpet pregnancy are cited. The offered scheme has allowed to lower risk of occurrence of postoperative infections complications and to lower risk of occurrence of ad hesive process that has in turn allowed to improve reproductive health of women.

Key words: *trumpet pregnancy, laparoscopy, reproductive health.*

УДК 618.3

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ АЛГОРИТМЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТИ I ТРИМЕСТРА

Н.М. Мамедалиева, А.Р. Аимбетова

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии
Казахстан, Алматы

АННОТАЦИЯ

В статье представлены факторы риска неразвивающейся беременности I триместра, разработанные на основании детального изучения клинико-anamnestических данных 234 женщин и проведения корреляционного анализа в 2-альтернативных группах: с неразвивающейся беременностью и без неразвивающейся беременности. В таблицу включены наиболее значимые клинико-anamnestические факторы риска неразвивающейся беременности. Предложенная таблица алгоритмов прогноза неразвивающейся беременности I триместра позволит с высокой точностью прогнозировать данное осложнение, а также разработать основные меры его профилактики.

Ключевые слова: гарантированный объем бесплатной медицинской помощи, отделение оперативной гинекологии, специализированная медицинская помощь, высокоспециализированная медицинская помощь, показатели медицинской деятельности.

Невынашивание беременности является одной из наиболее актуальных проблем современного акушерства. Частота этой патологии колеблется, по данным литературы, от 10 до 25% от общего числа беременностей, причем этот показатель достаточно стабилен несмотря на использование разнообразных методов лечения [1].

В структуре невынашивания беременности, особенно ее ранних потерь, одно из главных мест занимает неразвивающаяся беременность, имеющая отдельный шифр в Международной статистической классификации болезней 10-го пересмотра (1995). Под этим понятием имеют в виду внутриутробную гибель эмбриона, не сопровождающуюся его самопроизвольным изгнанием из полости матки, с задержкой плодного яйца на неопределенно долгое время (критерии ВОЗ, 1980). Задержка погибшего плодного яйца в матке отрицательно сказывается на последующей репродуктивной функции женщины, угрожает ее здоровью и жизни, в том числе и за счет в различной степени выраженных гемостазиологических осложнений [2].

Известно, что в этиологической структуре привычного невынашивания беременности выделяют генетические, анатомические, инфекционные, анатомические и иммунологические факторы. Однако, по разным данным, в 20-40% случаев причина привычной потери беременности остается до конца не ясной [3].

Среди факторов риска выделено множество факторов риска возникновения неразвивающейся беременности. Однако ни один из факторов в отдельности не объясняет частоты возникновения неразвивающейся беременности, так как причина ее, как правило, является многофакторной [4].

Предварительное прогнозирование неразвивающейся беременности позволит своевременно разработать и провести все основные меры профилактики осложнений беременности у женщин репродуктивного возраста.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработать клинико-лабораторные алгоритмы прогнозирования неразвивающейся беременности I триместра с определением прогностической значимости каждого из

анализируемых признаков и лабораторных критериев.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

С целью выявления факторов риска неразвивающейся беременности был проведен ретроспективный анализ анамнеза, течения и исхода беременности у 134 беременных, находящихся на стационарном лечении в НЦАГиП, у которых произошло прерывание беременности по типу неразвивающейся в I триместре за период 2000-2008 гг. (основная группа), а также 100 беременных с нормальной репродуктивной функцией (контрольная группа).

Статистическая обработка включала в себя вычисление средних величин и их ошибок. Достоверность отличий оценивалась при помощи t-критерия Стьюдента. Для сравнения распределения генотипов между группами использовали критерии χ^2 . При создании прогностической таблицы факторов риска развития неразвивающейся беременности использована методика неоднородной последовательной статистической процедуры распознавания Вальда [5].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Нами предпринята попытка создания математической модели прогноза развития неразвивающейся беременности. В этой связи на основании детального изучения клинико-anamnestических данных 234 женщин и проведения корреляционного анализа в 2-альтернативных группах: с неразвивающейся беременностью и без неразвивающейся беременности были отобраны наиболее значимые факторы риска прерывания беременности по типу неразвивающейся. К ним были отнесены возраст 35 лет и старше. Для определения наиболее «опасного» возраста беременных для прерывания беременности по типу неразвивающейся нами изучен возрастной состав беременных с данным осложнением. Женщин в возрастной группе 35 лет и выше в основной группе 31, что составило $23,1 \pm 3,6\%$. В группе сравнения удельный вес пациенток в возрасте 35 лет и выше всего $12,0 \pm 3,2\%$ (12), что достоверно ниже аналогичного показателя в основной группе ($p < 0,02$).

Немаловажным для прогноза неразвивающейся беременности является наличие тех или иных экстрагенитальных заболеваний. Среди них важное значение для прогноза придают заболеваниям мочевыделительной, сердечно-сосудистой, эндокринной систем, варикозной болезни, артериальной гипертензии, аутоиммунным заболеваниям.

Так, заболевания мочевыделительной системы в основной группе встретились в 2 раза чаще, чем в группе сравнения ($p < 0,05$).

Важное значение в прогнозе принадлежит заболеваниям сердечно-сосудистой системы, которые в 5 раз чаще наблюдались в группе пациенток с неразвивающейся беременностью ($p < 0,05$).

Заболевания эндокринной системы отмечены в анамнезе каждой десятой пациентки с неразвивающейся беременностью, что достоверно выше аналогичного показателя в контрольной группе ($p < 0,05$).

Немаловажным является наличие в анамнезе варикозной болезни, которая у пациенток основной группы встретились в 2 раза чаще, и артериальной гипертензии, которая наблюдалась у беременных с неразвивающейся беременностью в 4 раза чаще ($p < 0,02$). Особого внимания заслуживают аутоиммунные заболевания, частота которых в основной группе превысила аналогичный показатель в группе сравнения в 5 раз ($p < 0,05$).

Существенное значение для прогноза имеет выяснение характера менструальной функции: так, позднее менархе встретилось в основной группе в 2 раза чаще в сравнении с показателями в контрольной группе. Гораздо большее значение имел факт наличия нерегулярных месячных, который в группе беременных с неразвивающейся беременностью встретились в 6 раз чаще ($p < 0,02$).

При наступлении беременности неблагоприятным прогностическим признаком являются такие гинекологические заболевания, как воспалительные заболевания матки и придатков, частота которых превышает показатель в группе сравнения более чем в 3 раза ($p < 0,001$), предшествующее данной беременности бесплодие, преимущественно эндокринного генеза, которое наблюдалось в основной группе в 5 раз чаще ($p < 0,01$), наличие в анамнезе эндометриоза, миомы матки, кисты яичника, которые встретились в основной группе гораздо

чаще ($p < 0,02$, $p < 0,05$). Особое внимание при попытке прогнозирования неразвивающейся беременности принадлежит гиперандрогении, которая встретилась в основной группе у каждой 3 беременной, что почти в 15 раз чаще, чем в контроле ($p < 0,001$).

Отдельного внимания заслуживает факт наступления данной беременности после ЭКО и ПЭ, что встретилось в 3 раза чаще в основной группе и является самостоятельным фактором риска.

Существенное значение для прогнозирования имела отягощенность анамнеза самопроизвольными выкидышами, неразвивающимися беременностями, преждевременными родами, которые встретились у изучаемых пациенток достоверно чаще ($p < 0,001$, $p < 0,02$). Отдельного внимания заслуживает высокая частота таких осложнений при предыдущих беременностях, как преэклампсия тяжелой степени и плацентарная недостаточность, которые в изучаемой группе встретились достоверно чаще, чем в группе сравнения ($p < 0,05$, $p < 0,001$), что нашло свое отражение в таблице факторов риска. Также заслуживает тот факт, что у 7 женщин основной группы ($5,2 \pm 1,9\%$), предыдущая беременность была прервана из-за пороков развития плода, тогда как в группе сравнения только в одном случае у плода имел место порок развития ($1,0 \pm 0,9\%$), ($p < 0,05$).

Обращает на себя внимание высокая частота генитальной инфекции, который в основной группе встретился достоверно чаще в сравнении с группой сравнения ($p < 0,001$).

Особого внимания заслуживает наличие антифосфолипидного синдрома, который наблюдался у 17 женщин ($12,7 \pm 2,9\%$), составляющих основную группу, что достоверно выше аналогичного показателя в группе сравнения ($p < 0,001$), и аутосенсibilизации к ХГЧ, которая наблюдалась в 11 ($8,2 \pm 2,4\%$) случаях.

Описанный комплекс признаков, являющихся наиболее значимыми для прогнозирования неразвивающейся беременности, был объединен в таблицу алгоритмов прогноза, построенную с использованием последовательного анализа Вальда. В ходе проведения последовательных прогностических процедур был рассчитан соответствующий прогностический коэффициент (ПК), имеющий числовую величину с положительным (+) или отрицательным (-) знаком.

Таблица 1 - Алгоритмы прогноза неразвивающейся беременности

№	Факторы риска неразвивающейся беременности	ПК +	Признаки, указывающие на отсутствие неразвивающейся беременности	ПК -
1	Возраст 35 лет и старше	+3	Возраст менее 35 лет	-1
2	Заболевания мочевыделительной системы	+3	Отсутствие заболеваний мочевыделительной системы	0
3	Заболевания сердечно-сосудистой системы	+7	Отсутствие заболеваний сердечно-сосудистой системы	0
4	Заболевания эндокринной системы	+5	Отсутствие заболеваний эндокринной системы	0

5	Варикозная болезнь	+4	Отсутствие варикозной болезни	-2
6	Артериальная гипертония	+7	Отсутствие артериальной гипертонии	0
7	Аутоиммунные заболевания	+7	Отсутствие аутоиммунных заболеваний	0
8	Позднее менархе (16-18 лет)	+3	Возраст менархе 11-15 лет	0
9	Нарушение менструального цикла по типу опсоменорреи	+8	Отсутствие нарушений менструального цикла	0
10	Наличие воспалительных заболеваний гениталий	+6	Отсутствие воспалительных заболеваний гениталий	-1
11	Бесплодие эндокринного генеза	+7	Данной беременности не предшествовало бесплодие	0
12	Миома матки	+8	Отсутствие миомы матки	0
13	Гиперандрогения	+12	Отсутствие гиперандрогении	-2
14	Киста яичника	+6	Отсутствие кисты яичника	0
15	Эндометриоз	+6	Отсутствие эндометриоза	0
16	Беременность после ЭКО и ПЭ	+6	Спонтанная беременность	0
17	Носительство ЦМВ	+5	Отсутствие ЦМВ	-2
18	Носительство ВПГ (тип 2)	+4	Отсутствие ВПГ	-2
19	Носительство условно-патогенной флоры	+3	Отсутствие условно-патогенной флоры	-1
20	Самопроизвольный выкидыш, НБ в анамнезе	+8	Отсутствие самопроизвольных выкидышей, НБ в анамнезе	-1
21	Преждевременные роды в анамнезе	+7	Отсутствие преждевременных родов в анамнезе	0
22	Прерывание беременности по поводу ВПР плода	+7	Отсутствие в анамнезе ВПР плода	0
23	Преэклампсия тяжелой степени в анамнезе	+7	Отсутствие преэклампсии	0
24	Хроническая плацентарная недостаточность	+7	Отсутствие хронической плацентарной недостаточности	-1
25	АФС	+10	Отсутствие АФС	0
26	Аутосенсibilизация к ХГЧ	+9	Отсутствие аутосенсibilизации к ХГЧ	0
27	Тромбофилия	+9	Отсутствие тромбофилии	-1

Знак «плюс» имеют прогностические коэффициенты (ПК) признаков, свидетельствующих о вероятности осуществления прогноза, т.е. развития СПП, а знак «минус» - признаки, дающие вероятность неосуществления прогноза. Для постановки прогноза производится алгебраическое сложение прогностических коэффициентов, числовой порог для принятия определенного заключения (с 95% вероятностью) равен ± 13 . Если сумма ПК больше

или равна +13 баллам, то выносится заключение о неблагоприятном прогнозе (т.е. о 95% вероятности неразвивающейся беременности). Отрицательная сумма ПК, равная -13 и более, говорит о неактуальности прогнозируемой патологии с 95% вероятностью. В тех случаях, когда ПК составляет +8-+12 баллов - говорит о 75% вероятности прогноза, а когда сумма ПК имеет значение ниже +7 баллов - выносится неопределенный прогноз (таблица).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. – М., Триада – Х. - 2005
2. Кулаковский В.А., Сыртланов И.Р., Фролов А.Л. Журнал акуш. и жен. болезн. - 2007: - LVI.: 3, - С.107-112.
3. Илизарова Н.А., Кулешов В.М., Черныкина О.Ф. Российский вестник акушера-гинеколога. – 2008, - № 5, - С.61- 65.
4. Салов И.А. Неразвивающаяся беременность (этиология, патогенез, клиника, диагностика и лечение). Автореф. докт. дис. , 1998.
5. Вальд А. Последовательный анализ. - М.- Физматгиз, - 1960.

REFERENCES

1. Sidelnikova V.M. Privyichnaya poterya beremennosti. – M., Triada – H.. - 2005
2. Kulakovskiy V.A., Syirtlanov I.R., Frolov A.L. Zhurnal akush. i zhen. bolezni. - 2007: - LVI.: 3, - S.107-112.
3. Ilizarova N.A., Kuleshov V.M., Chernyakina O.F. Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa. – 2008, - № 5, - S.61- 65.
4. Salov I.A. Nerazvivayuschayasya beremennost (etiologiya, patogenez, klinika, diagnostika i lechenie). Avtoref. dokt. dis. , 1998.
5. Wald A. Posledovatelnyiy analiz. - M.- Fizmatgiz, - 1960.

ТҮЙІНДЕМЕ

ЖЕТІЛМЕЙТІН ЖҮКТІЛІКТІ І ҮШАЙЛЫҚТА БОЛЖАУДЫҢ КЛИНИКА – ЗЕРТХАНАЛЫҚ БАҒДАРЖОЛДАРЫ

Н.М. Мамедалиева, А.Р. Аимбетова

Акушерлік, гинекология және перинатология ғылыми орталығы

Мақалада 234 әйел кісінің клиника – дерттік мәліметтерін толық жете зерттеу және 2 – баламалы топтарда: жетілмеген жүктілік және қалыпты жетілген жүктілік, корреляциялық талдау негізінде жетілдірілген І үшайлықта жетілмейтін жүктілік қауыпшыны факторлары көрсетілген. Кестеге едәуір маңызды жетілмейтін жүктіліктің клиника – дерттік факторлары кірістірілген. Ұсынылған жетілмейтін жүктілікті І үшайлықта болжаудың бағдаржолдары кестесі берілген асқынуды жоғары дәлділікпен болжауға, сонымен қатар оның алдын алу шараларын жақсартуға мүмкіндік береді.

Түйін сөздер: жетілмейтін жүктілік, тәуекелділік факторлары.

SUMMARY

CLINICAL AND LABORATORY ALGORITHMS OF PREDICT MISSED ABORTION IN I TRIMESTER

N.M.Mamedalieva, A.R.Aimbetova

Scientific center of obstetrics, gynecology and perinatology, Almaty c.

The article presents the risk factors of missed abortion in I trimester, developed on the basis of a detailed study of clinical and anamnestic datas of 234 women and correlation analysis in a 2-alternative groups: with and without missed abortion. The table includes the most significant clinical and anamnestic risk factors of missed abortion.

The proposed prediction algorithms table of missed abortion in I trimester will help with high accuracy to predict this complication, as well as a basic measure of prevention.

Key words: missed abortion, risk factors

УДК 616.69

ПРАКТИЧЕСКИЙ ПОДХОД В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО АБАКТЕРИАЛЬНОГО ПРОСТАТИТА С ФЕРТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ

М.К. Алчинбаев, Т.Э. Хусаинов, И.Т. Мухамеджан, Д. Мами

Научный Центр Урологии им. Б.У.Джарбусынова
Казахстан, Алматы

АННОТАЦИЯ

В статье проведен анализ результатов трехмесячного исследования и клинического наблюдения 50 больных с установленным диагнозом хронического абактериального простатита с фертильной дисфункцией препаратом Спермотренд. Он показал высокую эффективность и безопасность Спермотренда при лечении в течение 90 дней больных с хроническим абактериальным простатитом с фертильной дисфункцией.

Ключевые слова: хронический абактериальный простатит, фертильность, дисфункция, спермотренд.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Большинством специалистов хронический простатит рассматривается как воспалительное заболевание инфекционного генеза с возможным присоединением аутоиммунных нарушений, характеризующееся поражением, как паренхиматозной, так и интерстициальной ткани предстательной железы [5,6,7]. Предстательная железа выполняет у мужчин экзокринную секреторную функцию и содержит ткани, способные к эндокринному ответу. Нормальный состав секрета простаты является основным условием сохранения фертильности, т. к. секрет простаты обеспечивает двигательную активность и жизнеспособность сперматозоидов вне мужского организма, снабжая их энергетическими ресурсами и защищая от неблагоприятных воздействий окружающей среды. Часто именно изменения в секрете простаты приводят к нарушению оплодотворения яйцеклетки, и развитие простатита нередко становится причиной нарушения репродуктивной функции [5,6,7].

Одним из основных и часто встречающихся осложнений при хроническом простатите, будь это бактериальная или абактериальная форма, является фертильная дисфункция. Учитывая высокую частоту встречаемости, осложнения и многовекторность заболевания, мы решили провести научно-практическое исследование проблемы простатитов, начиная с анатомо-функционально-морфологических особенностей простаты и разобрать основные существующие критерии и методы диагностики, виды классификаций и лечения. При этом поделиться накопленными научно-практическими знаниями и современными подходами в области изучения и решения проблемы воспаления предстательной железы, осложненные фертильными дисфункциями.

Согласно эпидемиологическим исследованиям, хронический простатит является весьма распространенным заболеванием у мужчин молодого и среднего возраста и часто осложняется нарушением копулятивной и генеративной функций. Большинство урологов мира полагают, что хроническим простатитом страдают 20-43% мужчин, при этом у всех пациентов существенно снижается качество жизни [Лоран О.Б. и соавт., 2002; Аполихин О.И. и соавт., 2004; Ткачук В.Н., 2006; Камалов А.А. и соавт.,

2006; Чураков А.А., 2007; Alexander R., и соавт., 1996; Shoskes D. и соавт., 1999; Nickel I., 2003 и др.]. По мнению G.W. Druch и соавт. [1978], каждый второй мужчина в определенный период жизни страдает этим заболеванием.

Доказано, что в патогенезе хронического простатита существенное значение имеет нарушение микроциркуляции в предстательной железе и ухудшение дренирования ее ацинусов [Ткачук В.Н. и соавт., 1989; Михайличенко В.В., 1996; Лопаткин Н.А., 1998; Глыбочко П.В. и соавт., 2004; Nickel I., 1999]. Расстройство кровотока в предстательной железе может быть не только базой развития хронического простатита, но и провоцировать его рецидивы после лечения (Ткачук В.Н., 2006). Поэтому в последние годы некоторые авторы при обследовании больных, страдающих хроническим простатитом, стали уделять внимание и оценке кровотока в предстательной железе с помощью нового метода – ультразвуковой доплерографии предстательной железы (Неймарк А.И. и соавт., 2000, 2004, 2007; Аляев Ю.Г. и соавт., 2001, 2004, 2006; Ткачук В.Н. и соавт., 2002, 2005, 2006; Спивак Л.Г., 2005; Есилевский Ю.М. и соавт., 2006; Трапезникова М.Ф. и соавт., 2006, 2007; Veneziano S. и соавт., 1995 Rifkin M., 1997 и др.).

Однако имеющиеся исследования посвящены в основном дифференциально-диагностическому значению этого метода исследования у больных хроническим простатитом, а рассмотрение самой проблемы находится на стадии накопления научных данных. Не изучены возможности доплерографии предстательной железы для выбора метода лечения больных хроническим простатитом и предупреждения осложнений различных методов лечения этой болезни. Опубликовано мало конкретных данных о состоянии микроциркуляции предстательной железы в процессе лечения больных хроническим простатитом различными препаратами и не изучено состояние кровотока в предстательной железе в отдаленные сроки после завершения лечения, в особенности неконкретизированы данные влияния препаратов использующиеся при хроническом простатите с нарушенной фертильностью. Все это диктует необходимость глубокого изучения клинической эффективности препаратов влияющих на сперматогенез при хроническом абактериальном простатите.

ЦЕЛЬ

Изучить клиническую и практическую эффективность влияния препарата Сперматренд при хроническом абактериальном простатите с фертильной дисфункцией.

ЗАДАЧИ

I. Оценить влияние стимуляторов сперматогенеза на половую функцию.

II. Провести анализ влияния на сперматогенез у больных с хроническим абактериальным простатитом препарата Сперматренд.

I. ВЛИЯНИЕ СТИМУЛЯТОРОВ СПЕРМАТОГЕНЕЗА НА ПОЛОВУЮ ФУНКЦИЮ

Нормальный состав секрета простаты является основным условием сохранения фертильности, т. к. секрет простаты обеспечивает двигательную активность и жизнеспособность сперматозоидов вне мужского организма, снабжая их энергетическими ресурсами и защищая от неблагоприятных воздействий окружающей среды. Часто именно изменения в секрете простаты приводят к нарушению оплодотворения яйцеклетки, и развитие простатита нередко становится причиной нарушения репродуктивной функции [5,6,7]. Сперматогенез - сложный процесс, обеспечивающий быстрое увеличение сперматогенов, длительный процесс мейоза ткани и многочисленные изменения в сперматиде в течение их образования. Эффект на половые клетки может оказываться в течение детородного периода - митотического деления сперматогенов или в течение созревания сперматозоидов; эффект лекарства на митозе и созревании гоноцитов анализировался, используя количественные цитологические методы. После орального приема стимуляторов сперматогенеза в единственной суточной дозе 70-mg/kg массы тела в течение 20 дней, яички 8 крыс были помещены в нейтральный formolcalcium и в Serra растворы, и позже вложены в парафин. Яички других 8 необработанных животных использовались для сравнения (контрольные). Гистологические препараты из яичек были окрашены гематоксилином (автор Mayer) и быстро-зеленым (автор Yordanov, 1976). Сперматогены, сперматозиты и сперматиды 40 поделенных клеток через снотворные трубочки были рассчитаны на каждое животное как из экспериментальной, так и из контрольной группы (общее количество 640), с одинаковым диаметром трубочек (определенным окуляром - микрометром) в стадии VII, согласно классификации Leblond и Clermonn, 1952). Используя световой микроскоп, загустевание слоя клеток сперматогенеза наблюдалось в поделенных ячейках семявыводящих трубочек и сужение их люмена у обработанных животных. Это было выявлено из увеличения количества рядов половых клеток. Количество сперматогенов у 8 экспериментальных животных (то есть в 32 секциях семявыносящих трубочек) было 58 сперматогенов в среднем в одной семявыносящей трубочке (между 48 и 63). Количество сперматогенов в одной семявыносящей трубочке у контрольных животных было 38 (между 36 и 40 сперматогенов на трубочку). Среднее количество сперматозитов в семявыносящих трубочках было идентичным такому же количеству сперматогенов. Коли-

чество сперматидов в стадии VII изменилось от 148 до 180 на семявыносящую трубочку у экспериментальных животных (средняя величина 176). Их количество у контрольных животных было между 112 и 125 (в среднем 119). Лекарство значительно увеличило количество сперматогенов, сперматозитов и сперматидов у испытуемых крыс без других эффектов на диаметре семявыносящих трубочек.

ВОЗДЕЙСТВИЕ НА ДНК-СИНТЕЗ В ГОНОЦИТАХ

Эффект лекарства на ДНК-синтезе в половых клетках анализировался цитогисторадиографией. Яички крыс, обрабатываемых с стимулятором сперматогенеза (7 дней) и с 3H-thymidine (каждый второй день), и позже с colchicine (3 часа до декапитации), были помещены в Serra раствор и вложены в парафин.

Секции были покрыты жидкостной эмульсией Pford и оставлены на 25 дней. Большое количество 3 тимидин-помеченных сперматогенов, типа «А» и «В», было найдено у обработанных крыс по сравнению с контрольными животными. Среднее количество сперматогенов на секцию из семявыводящих трубочек было 5 (г в обработанных животных, 41 из них помечены радиоизотопами). Эти числа были 5 и 18 соответственно у контрольных животных. Увеличение числа сперматогенов с 3H-тимидином у обработанных животных предположительно усилило ДНК-синтез под эффектом лекарства, также как увеличение количества сперматогенов в течение 5-ой стадии цикла клетки.

ВОЗДЕЙСТВИЕ НА LEYDIG И SERTOLI КЛЕТКИ ПРИ ИСПЫТАНИЯХ

Известно, что Leydig и Sertoli клетки участвуют в процессе сперматогенеза. Количественные цитологические методы использовались для оценки действия лекарства на эти клетки. Результаты показали, что число Sertoli клеток увеличивается в семявыносящих трубочках при обработке стимулятором сперматогенеза по сравнению с контрольными животными.

Среднее число Sertoli клеток в секции семявыносящей трубочки у обработанных животных было 29 против 19,5 (увеличение на 40 %). Цитологические исследования тестов показали 110 различий в числе Leydig клеток между экспериментальными и контрольными животными.

ВЛИЯНИЕ НА КОНЦЕНТРАЦИЮ, ПОДВИЖНОСТЬ И ЖИЗНЕСПОСОБНОСТЬ СПЕРМАТОЗОИДОВ

Подвижность, концентрация и жизнеспособность сперматозоидов в эпидидимисе крыс, обрабатываемых в течение 30 дней с стимулятором сперматогенеза, анализировались немедленно после декапитации. Натрий цитрат использовался как растворитель. Среднее количество сперматозоидов на мл было выше на два миллиона у обработанных животных по сравнению с контрольными.

Количество подвижных сперматозоидов под микроскопом было на 8% выше у обработанных животных. Кроме того, их сперматозоиды были более жизнеспособны. Потеря усовершенствования движения у них наблюдалась на 75-ой минуте, в среднем. А в группе контрольных животных - к 45-ой минуте.

ВОЗДЕЙСТВИЕ НА ЛИБИДО

Эффект стимулятора сперматогенеза на половое поведение анализировался на свиньях-самцах с подтвержденным длительным половым бессилием. Лекарство применялось орально и эффект на половое поведение и половые рефлексы развивался ежедневно. Индивидуальная животная реакция на лекарство наблюдалась. Либи́до и половые рефлексы были восстановлены у 71 % животных с полным отсутствием либи́до: животные обрабатывались суточной дозой 70 мг/кг в течение 10 дней. У животных со слабым либи́до и замедленными половыми рефлексами восстановление было зафиксировано в 100 % случаев. Экспериментальные данные относительно биологического действия стимулятором сперматогенеза показали, что его оральное применение на крысах значительно увеличило количество сперматогенов, сперматоцитов и сперматидов без каких-либо изменений в диаметре семявыносящих трубочек. Этот факт связан с подтвержденным стимулирующим эффектом на сперматогенез в целом. Общеизвестно, что ДНК-синтез осуществляется в s-стадии митотического цикла. Интересен факт, что значительное увеличение сперматогенов типа «А» и «В» было найдено у крыс, которые одновременно обрабатывались стимулятором сперматогенеза и 3Н-тимидином в течение s-стадии.

Следовательно, может быть заключено, что лекарство усиливает митотическую активность сперматогенов. Также цитологически обнаружилось увеличение Sertoli клеток, вызванное лекарством, и можно предположить, что митоз этих клеток также был простимулирован. Важная роль Sertoli клеток в регуляции сперматогенеза хорошо известна (Кружевной 1967, Kerr и Klesier, 1974; Steinberger 1971), следовательно, увеличение числа Sertoli клеток в процессе лечения стимулятором сперматогенеза следует связать с интенсификацией сперматогенеза. Никакие изменения не были идентифицированы в Leydie клетках экспериментальных животных, что предполагает, что действие лекарства на сперматогенез вероятно не включает эти клетки. Литературные данные показывают, что быстрое увеличение сперматогенов у млекопитающих и птиц - это FSH-стимулирование (Stoinberger и al .. 1964; Mlancini и al .. 1966; Ishiis и Furuu. 1975; Krueger и al .. 1974). Авторы предполагают, что воздействие FSH на сперматогенез осуществляется благодаря Sertoli клеткам. Радиоиммунологические исследования на здоровых мужчинах не показали никаких изменений в FSH-УРОВНЕ при воздействии лекарства для стимуляции сперматогенеза, что предполагает наличие выборочного действия лекарства на гоноциты, с другой стороны, поднятые LH-уровни были найдены у здоровых мужчин при стимуляционном-лечении, что предполагает существование центрального действия. Фармакокинетические исследования показали отсутствие каких-либо измеримых концентраций лекарства в плазме после орального применения на крысах, но хроматографическим методом были обнаружены пока что неидентифицированные частицы. Авторы (Dikova и Ognyanova) предполагают биотрансформацию лекарства в организме. В таких случаях, некоторые из метаболитов сформировались во время биотрансформации, следовательно, можно ожидать, что есть эффект стимулирования на гипоталамическом уровне.

Эффект на либи́до свиней-самцов очевиден. Лекар-

ство не только стимулирует либи́до, но и обладает терапевтическим эффектом также в случаях импотенции, проявленной в полном отсутствии либи́до. Эффект лекарства на качество сперматозоидов ясно показывает, что сперматозоиды обработанных животных более жизнеспособны и более устойчивы, что предполагает лучшую плодовитость. Многие исследователи считают, что половое поведение животных и подвижность сперматозоидов зависят от уровней тестостерона. Другие авторы думают, что половое поведение модулируется дегидротестостероном. Проблема способа модуляции полового поведения остается спорной. Если мы предполагаем, что андрогеноподобные факторы сформировались через биотрансформацию в организме, то они не стимулировали бы изменения во внутритканевых клетках.

Специальное внимание должно быть уделено безвредности лекарства. Никакого доказательства острой, подострой и хронической токсичности не было найдено в течение экспериментального поведенческого, гематологического, функционального, биохимического и морфологического исследований. Никакие данные относительно карциногенных и тератогенных эффектов не подтверждаются.

Факт того, что лекарство имеет воздействие на гормональный баланс в организме без разупорядочивания регулирующих механизмов, тоже важен. Комбинированное воздействия лекарства (способность стимуляции полового либи́до и сперматогенеза) и отсутствие неблагоприятных воздействий, характеризуют его как основное средство для лечения мужчин с нарушенной половой функцией, в особенности при хроническом простатите.

Препараты для стимуляции сперматогенеза восстанавливают и улучшают либи́до при всех формах хронического простатита после приема средней суточной дозы 1,5 г. в течение 30-40 дней. Это предполагает, что стимулируется не только уменьшенное либи́до, но также и имеется терапевтический эффект при хроническом простатите осложненным фертильной дисфункцией. Предположение, что лекарство имеет благоприятный эффект на подвижность сперматозоидов после 60-дневного приема, соответствует экспериментальным данным, согласно которым, это стимулирует и митоз, и созревание зачаточных клеток.

Известно, что, по крайней мере, 80 дней протекает с начала деления сперматогенов до формирования созревшего сперматозоида у мужчин, следовательно, концентрации сперматозоидов в сперме различны в пределах этого периода. У пациентов, которые используют стимуляторы сперматогенеза в течении 90 дней, наблюдается очень хорошие результаты как в подвижности, так и в концентрации сперматозоидов в эякуляте. Исследования эякулята у пациентов, получающих лекарство в течение 60 дней, доказали очевидный эффект на подвижности сперматозоидов и незначительный эффект на их концентрацию, основываясь на идентичных начальных сперматозоидных уровнях пациентов в нозологических группах до лечения. Это подтверждает факт того, что минимальный терапевтический цикл должен сохраняться, по крайней мере, столько же, сколько длится один полный зачаточный цикл (то есть 80-90 дней у мужчин).

II. АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ НА СПЕРМАТОГЕНЕЗ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ АБАКТЕРИАЛЬНЫМ ПРОСТАТИТОМ ПРЕПАРАТА СПЕРМАТРЕНД.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Пациенты, находившиеся на стационарном лечении с последующим амбулаторным наблюдением, в возрасте от 18 до 50 лет (средний возраст $29,5 \pm 5,1$ года) с установленным клиническим диагнозом «Хронический абактериальный простатит с фертильной дисфункцией» в отделении «Андрология» Научного Центра Урологии им. Б.У. Джарбусынова. Длительность исследования и клинического наблюдения - 90 дней, период исследования с 15.06. по 15 сентября 2012 г.

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ И КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ/ИСКЛЮЧЕНИЯ

Критерии включения: лица мужского пола от 18 до 50 лет с установленным диагнозом: *хронический абактериальный простатит с фертильной дисфункцией.*

Критерии исключения:

- 1) пациенты с ХБП с сопутствующим диагнозом ДГПЖ;
- 2) злоупотребление алкоголем;
- 3) сахарный диабет;
- 4) сердечно-сосудистые заболевания и другая соматическая патология.

Основная группа 25 больных

Основные требования:

1. Соблюдение протокола биоэтического согласия.
2. Соблюдение условий исследования (отказ от употребления алкоголя, информирование о любых побочных действиях препарата, прием препарата согласно назначенной схеме).

Контрольная группа 25 больных

Основные требования:

1. Соблюдение протокола биоэтического согласия.
2. Соблюдение условий исследования (отказ от употребления алкоголя, информирование о любых побочных действиях препарата, прием препарата согласно назначенной схеме).

Методы исследования:

Результаты методов до лечения:

1. Опросник по МИЭФ.
2. Тестостерон.
3. Иммунограмма
4. MAR-тест
5. Спермограмма

Результаты методов после лечения:

1. Опросник МИЭФ.
2. Тестостерон.
3. Иммунограмма
4. MAR-тест
5. Спермограмма

Синергизм антиоксидантов, входящих в состав SPERMOTREND® обеспечивает максимальную природную ревитализацию сперматозоидов. SPERMOTREND® увеличивает объем эякулята. SPERMOTREND® повышает концентрацию и подвижность сперматозоидов.

SPERMOTREND® усиливает половое влечение и удовлетворенность. SPERMOTREND® стимулирует диурез и не вызывает побочных эффектов, улучшает половое влечение и сексуальную удовлетворенность.

Важнейшими из компонентов SPERMOTREND® являются:

Фруктоза - главный источник углеводов семенной жидкости, который обеспечивает более чем половину потребляемого сперматозоидами количества углеводов и незаменима в обеспечении подвижности сперматозоидов(3).

Цинк - (в форме сульфата цинка) - незаменимый минерал, играющий главную роль в обеспечении подвижности сперматозоидов и достижении оптимальной концентрации тестостерона. Количество цинка обычно снижено в случае хронического везикулита простаты.(4)

Витамин В6 - участвует во многих биохимических реакциях, которые связаны с метаболизмом аминокислот и углеводов, синтезом нуклеиновых кислот и другими процессами. Этот витамин помогает поднять уровень АВЛ-холестерина и нормализовать кровяное давление.(5)

Витамин В12 - витамин с наиболее сложной структурой. Известно, что Витамин В12 обеспечивает многие процессы, главные из которых - синтез ДНК и РНК, целостность нервной системы, биосинтез жирных кислот. Кроме того, Витамин В12 играет роль активатора энергетических процессов.

Фолиевая кислота совместно с витамином В12 принимает участие в синтезе ДНК, РНК и протеинов, а также действует профилактически при дефицитах неврологического характера. У субфертильных мужчин препараты, содержащие фолиевую кислоту, существенно повышают концентрацию сперматозоидов.(6)

Селен – эффективный антиоксидант. Селен входит в состав GSHPx-4, которая воздействует на сперматозоиды как антиоксидант и обеспечивает их правильную структуру. Прием селеносодержащих препаратов субфертильными мужчинами может повышать подвижность сперматозоидов и их способность к успешному оплодотворению.(7)

Pygeum africanum (экстракт коры пальмы пигея) – доказана высокая эффективность в лечении доброкачественной гиперплазии предстательной железы и облегчении связанных с этим заболеванием симптомов, как например частые позывы к мочеиспусканию ночью, а также улучшает остаточный объем и пиковый поток мочи.(8)

Аргинин – прекурсор монооксида азота, природное вено-расширяющее средство, для которого характерно позитивное воздействие на эректильную дисфункцию. Витамин Е – сильный антиоксидант, улучшающий сперматогенез.

Упаковка: во флаконах по 90 капсул.

Применение:

принимать по 1 капсуле 2 раза в сутки.

Состав:

Pygeum Africanum;

сульфат цинка;

селенит натрия;

пиридоксин (витамин В6);

аскорбиновая кислота (витамин С);
фолиевая кислота; цианокобаламин (витамин В12);
DL-альфа-токоферол (витамин Е);
аргинин;
карнитин;
фруктоза;
микрористаллическая целлюлоза.

В основу работы положены результаты исследования 50 лиц мужского пола в возрасте от 18 до 50 лет (средний возраст $29,5 \pm 5,1$ года). Давность заболевания от 4 мес до 9 лет (в среднем 2,9 года), диагноз «хронический абактериальный простатит», был под-

твержден данными клинического, лабораторного, ультразвукового и доплерографического исследований. Основная группа принимала на фоне базовой терапии противовоспалительная терапия, местная терапия в виде суппозиториев ректальных, альфа-адреноблокаторы, витаминотерапия и физиотерапия), «Сперматренд» по следующей схеме: по 1 капсуле 2 раза в сутки. Контрольной группе на фоне базовой терапии вместо «Сперматренда» в схему лечения был включен токоферол-ацетат (витамин Е) по 1 капсуле х 2 раза в сутки, в течение 90 дней (плацебо-эффект). Результаты исследования обеих групп представлены ниже.

Таблица 1 – Результаты основных показателей.

Методы исследования	Результаты до лечения		Результаты после лечения (90 дней)	
	Контрольная группа (n=25)	Основная группа (n=25)	Контрольная группа (n=25)	Основная группа (n=25)
Опросник МИЭФ – баллы	17,9±2,9	13,2±1,3	17,9±2,1	18,2±2,1
Тестостерон мМЕ/мл	7,6±1,3	7,9±1,2	8,6±1,5	10,7±2,5
Иммунограмма % Т-лимфоциты %	58±2,3	59±1,9	61±1,7	65±2,2
В-лимфоциты %	12±1,7	13,2±1,9	14±2,2	16±2,7
MAR-тест % (IgA-IgG)	52±3,2	53±2,9	55±2,7	62±3,8
Спермограмма Подвижность эякулята (%) класс А+В	37,3±4,2	38,2±3,2	47±3,7	56±4,3
Объем эякулята (p < 0,01)	3,3 ± 0,5 мл	3,1±0,3 мл	3,7 ± 0,9 мл	4,8±0,2 мл
Вязкость эякулята (p < 0,05),	18,0 ± 2,5	17,8±2,7 мм	16,2 ± 1,2 мм	14,3±1,1 мм
Срок разжижения эякулята (p < 0,01)	25,9 ± 4,5 мин	24,8±3,2 мин	21,2 ± 4,0 мин	15,7±2,9 мин
Уровень лимонной кислоты в эякуляте (p < 0,05)	17,5 ± 1,9 ммоль/л	16,9±1,7 ммоль/л	18,8 ± 2,1 ммоль/л	24,8±1,9 ммоль/л

При анализе шкалы МИЭФ у большинства больных основной группы после лечения в основном увеличилась сумма баллов за счет 5 вопроса: «При попытках совершить половой акт как часто Вы были удовлетворены?». До лечения 17 (68%) больных основной группы отвечали – «изредка, реже, чем в половине случаев», после курса терапии 22 (88 %) больных ответили – «часто, гораздо чаще, чем в половине случаев».

Результаты уровня тестостерона в обеих группах до начала терапии были снижены, в основной группе после лечения наблюдается динамика, тестостерон возрос более чем на 27 %, что свидетельствует о положительном влиянии «Сперматренда» на продукцию гонад. Заключение иммунограммы достоверно показывает, что длительное применение стимулятора сперматогенеза имеет модулирующее влияние на состояние Т- и В- систем иммунитета, более чем на 10% в основной группе. В то же время следует отметить, что по нашему мнению, к назначению специ-

альной иммунокорректирующей терапии надо относиться с большой осторожностью и предпринимать ее только в случае выявления патологических сдвигов по результатам иммунологического обследования. Этого же мнения придерживаются Пушкарь Д.Ю. и Сегал А.С. (2003).

Улучшение показателей антиспермальных антител в основной группе в среднем на 16% и выше, доказывает, что стимуляторы сперматогенеза, в данном случае «Сперматренд» положительно влияет на отношение (процент) нормальных активно-подвижных сперматозоидов, но покрытых антиспермальными антителами, к общему количеству сперматозоидов с теми же характеристиками.

До лечения «Сперматрендом» больных хроническим абактериальным простатитом у 12 (48%) из 25 больных было отмечено нарушение подвижности сперматозоидов в эякуляте, тогда как после лечения этот симптом был диагностирован только у 6 (24%), что в 2 раза меньше. После

лечения у больных возрос объем эякулята с $3,1 \pm 0,3$ мл до $4,8 \pm 0,2$ мл ($p < 0,01$), снизилась вязкость эякулята с $17,8 \pm 2,7$ мм до $14,3 \pm 1,1$ мм ($p < 0,05$), уменьшился срок разжижения эякулята с $24,8 \pm 3,2$ мин до $15,7 \pm 2,9$ мин ($p < 0,01$), но, что особенно важно, возрос уровень лимонной кислоты в эякуляте с $16,9 \pm 1,7$ ммоль/л до $24,8 \pm 1,9$ ммоль/л ($p < 0,05$), что свидетельствовало об улучшении функции предстательной железы у больных хроническим абактериальным простатитом после лечения препаратом «Сперматренд».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

• Сперматренд является принципиально новым патогенетическим средством для лечения больных хроническим абактериальным простатитом с фертильной дисфункцией.

• Проведенное клиническое исследование показало высокую эффективность и безопасность СперматRENDA при лечении больных, страдающих хроническим абактериальным простатитом.

• Лечение этим препаратом в течение 90 дней в дозировке по 1 капсуле 2 раза в сутки приводило к значительному улучшению не только фертильной, но и заметно улучшало качество жизни больных, способствовало нормализации кровотока в предстательной железе и уменьшению или исчезновению отека этого органа, повышало подвижность сперматозоидов в эякуляте и улучшало половую функцию больных хроническим абактериальным простатитом.

• Клинический эффект от приема СперматRENDA показал положительное влияние на состояние клеточного и гуморального иммунитета, а также достоверно имело влияние на отношение антиспермальных антител.

• Однако мы полагаем, что длительность лечения больных хроническим абактериальным простатитом должна быть не менее 90, а не 30 дней, как это обычно регламентировано в стандартах и протоколах лечения, особенно при наличии фертильной дисфункции.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Nakamura H, Kimura I; Nakajima A et al.: Detection of oxidative stress in seminal plasma and fractionated sperm from subfertile male patients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2002 Nov 15;105(2):155-60
2. Koca Yet al.: Antioxidant activity of seminal plasma in fertile and infertile men. *Arch Androl.* 2003 Sep-Oct;49(5):355-9.
3. Buckett WM, Lewis-Jones OI: Fructose concentrations in seminal plasma from men with nonobstructive azoospermia. *Arch Androl.* 2002 Jan-Feb;48(1):23-7.
4. Abyholm T et al.: Seminal plasma fructose, zinc, magnesium and acid phosphatase in cases of male infertility. *Int J Androl.* 1981 Feb;4(1):75-81.
5. Physicians' Desk Reference Online.
6. Ebisch IM et al.: Does folic acid and zinc sulphate intervention affect endocrine parameters and sperm characteristics in men? *Int J Androl.* 2006 Apr;29(2):339-45.
7. Scott R et al.: The effect of oral selenium supplementation on human sperm motility. *Br J Urol.* 1998 Jul;82(1):76-80.
8. *Pygeum africanum*; Biblioteca Cochrane Plus, numera 2, 2007. Oxford.
9. De la Rosette, Hubregtse RM, Karthaus HFM, Debruyne F. Results of a questionnaire among Dutch urologists and general practitioners concerning diagnosis and treatment of patients with prostatitis syndromes. *Eur Urol* 1992; 22:14-9.
10. Moon TD. Diagnostic and treatment practices for prostatitis by urologists and primary care physicians. *J. Urol* 1997; 157:242A.
11. Duloy AM, Calhoun EA, Clemens JQ. Economic impact of chronic prostatitis. *Curr Urol Rep* 2007; 8(4):336-9.
12. Pontari MA, Ruggieri MR. Mechanisms in prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *J Urol* 2008 May; 179(5 Suppl):S61-7.
13. Пушкарь Д.Ю., Сегал А.С. Хронический простатит: что нас тревожит? *Андрология и генитальная хирургия.* – 2008 – 1, С.43-46.

REFERENCES

1. Nakamura H, Kimura I; Nakajima A et al.: Detection of oxidative stress in seminal plasma and fractionated sperm from subfertile male patients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2002 Nov 15;105(2):155-60
2. Koca Yet al.: Antioxidant activity of seminal plasma in fertile and infertile men. *Arch Androl.* 2003 Sep-Oct;49(5):355-9.
3. Buckett WM, Lewis-Jones OI: Fructose concentrations in seminal plasma from men with nonobstructive azoospermia. *Arch Androl.* 2002 Jan-Feb;48(1):23-7.
4. Abyholm T et al.: Seminal plasma fructose, zinc, magnesium and acid phosphatase in cases of male infertility. *Int J Androl.* 1981 Feb;4(1):75-81.
5. Physicians' Desk Reference Online.
6. Ebisch IM et al.: Does folic acid and zinc sulphate intervention affect endocrine parameters and sperm characteristics in men? *Int J Androl.* 2006 Apr;29(2):339-45.
7. Scott R et al.: The effect of oral selenium supplementation on human sperm motility. *Br J Urol.* 1998 Jul;82(1):76-80.
8. *Pygeum africanum*; Biblioteca Cochrane Plus, numera 2, 2007. Oxford.
9. De la Rosette, Hubregtse RM, Karthaus HFM, Debruyne F. Results of a questionnaire among Dutch urologists and general practitioners concerning diagnosis and treatment of patients with prostatitis syndromes. *Eur Urol* 1992; 22:14-9.
10. Moon TD. Diagnostic and treatment practices for prostatitis by urologists and primary care physicians. *J. Urol* 1997; 157:242A.
11. Duloy AM, Calhoun EA, Clemens JQ. Economic impact of chronic prostatitis. *Curr Urol Rep* 2007; 8(4):336-9.
12. Pontari MA, Ruggieri MR. Mechanisms in prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *J Urol* 2008 May; 179(5 Suppl):S61-7.
13. Pushkar D.Yu., Segal A.S. Hronicheskiy prostatit: chto nas trevozhit? *Andrologiya i genitalnaya hirurgiya.* – 2008 – 1, S.43-46.

ТҮЙІНДЕМЕ

СОЗЫЛМАЛЫ ПАРАҚ ПРОСТАТИТ ҚҰНАРЛЫЛЫҒЫН ДИСФУНКЦИЯСЫ ЕМДЕУ ҮШІН ПРАКТИКАЛЫҚ КӨЗҚАРАС.

М.К. Alchinbaev, Т.Е. Хусайнов, І.Т. Мұхамеджан, Мәми Д.

*Урология оларға ғылыми орталығы. В.У.Дзхарбусынова
Қазақстан, Алматы*

Мақалада ұрықтың әрекетсіздігімен созылмалы бактериясыз простатит диагнозы анықталған 50 науқасты Спермотренд дәрілік затымен үш ай зерттеу және клиникалық бақылау нәтижелеріне талдау жасалды. Ол ұрықтың әрекетсіздігімен созылмалы бактериясыз простатитпен ауыратын науқастарды 90 күн ішінде емдеу кезінде Спермотрендтің жоғары тиімділігі мен қауіпсіздігін көрсетті.

Түйін сөздер: созылмалы бактериясыз простатит, ұрықтылық, әрекетсіздік, спермотренд.

SUMMARY

A PRACTICAL APPROACH TO THE TREATMENT OF CHRONIC ABACTERIAL PROSTATITIS FERTILITY DYSFUNCTION

M.K. Alchinbaev, T.E. Khusainov, I.T. Mukhamedzhan, Mamie D.

*Scientific Center of Urology them. B.U.Dzharbusynova
Kazakhstan, Almaty*

«The article analyzes the results of a three-month research and clinical observation of 50 patients with a diagnosis of chronic abacterial prostatitis and fertility disturbances of Spermotrend preparation. It showed high efficacy and safety of Spermotrend in the treatment of patients with chronic abacterial prostatitis and fertility disturbances for 90 days.

Key words: chronic abacterial prostatitis, fertility disturbance, spermotrend.

УДК 616.69

КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ФОРМЫ ГИДРОЦЕЛЕ

А.Ч. Усупбаев, Н.Ж. Садырбеков

Кыргызская Государственная Медицинская Академия
Кыргызстан, Бишкек

АННОТАЦИЯ

Проведенное исследование образцов резецированных тканей собственно влагалищных оболочек яичек дает основание предположить, что вирусная инфекция является причиной развития гидроцеле, а также лавомакс дает хороший эффект в комплексном лечении идиопатической формы гидроцеле.

Ключевые слова: Гидроцеле, папилломатозный вирус, лавомакс.

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы наметилась тенденция к увеличению частоты репродуктивных и копулятивных дисфункций у мужчин, на фоне ранее перенесенных воспалительных заболеваний органов мошонки. Согласно данным В.В. Михайличенко (1990) она составляет 50%, а по данным М.Т. Тыналиева (1998) доходит до 60%. Среди причин репродуктивных и копулятивных дисфункций у мужчин, хронические воспалительные заболевания органов мошонки, как результат неадекватной терапии острых процессов в гениталиях с последующим развитием гидроцеле, являются доминирующим. Однако не исключается и роль травм органов мошонки в развитии данной патологии. Также в патогенезе развития гидроцеле некоторые авторы отводят немало важную роль нарушению оттока лимфы из органов мошонки, вследствие нарушения оттока по лимфатическим протокам семенного канатика. Но по утверждениям других авторов развитие гидроцеле может развиваться идиопатически, то есть может быть не известна причина скопления жидкости между собственно влагалищной оболочкой (водяночной) и собственной оболочкой яичка (Бочарова Е.Н. 2008г.). Многочисленные данные литературы показали, что 75-80% пациентов имеющие хронические воспалительные процессы в органах мошонки имеют различные нарушения иммунного статуса. Накопившаяся за последние годы информация по применению индукторов интерферона позволяет рекомендовать эти препараты для иммунотерапии. В последнее время установлено, что индукторы интерферона не только оказывают противовирусное действие, но и стимулируют иммунореактивность организма, повышая фагоцитоз нейтрофилов и макрофагов, а также выработку антител (Мирошкин О.В., Редькин Ю.В., 2004г.).

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить этиопатогенез развития гидроцеле у пациентов с идиопатической формой, а также влияние лавомакса в комплексном лечении.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В клинике урологии Республиканского Научного Центра Урологии при НГМЗКР были прооперированы 25 пациентов с идиопатической формой гидроцеле.

Во время операции полностью иссекалась собственно влагалищная оболочка яичка, которая затем направлялась на исследование по следующей методике.

К гистологическому образцу добавляют равный объем трехзамещенного фосфорнокислого натрия $\times 12 \text{ H}_2\text{O}$, интенсивно встряхивают. Полученную смесь инкубируют 18-24 часа при температуре 37°C , затем нейтрализуют 1М HCL до pH 6,8-7,4 и центрифугируют в течение 20 минут. При 1500g. надосадочную жидкость сливают в 5% раствор хлорамина для обеззараживания, а суспендированный осадок в дистиллированной воде переносят в пробирку “эппендорф” (1,5мл.). Затем проводят промывку 2-5 раз физиологическим раствором и используют для выделения ДНК.

После подготовки образца проводят его выделение. Образец центрифугируют 10 минут при 14000 об. мин., отбирают супернатант, добавляют лизирующий буфер-сорбент. Затем инкубируют 20 мин. при 50°C , после отбирают супернатант, добавляют промывочный раствор, вновь трижды центрифугируют каждый раз удаляя супернатант. Полученный осадок подсушивают добавляют к нему элюирующий раствор, перемешивают и прогревают 5 мин. при 50°C . Выделенную ДНК добавляют в специальную смесь и амплифицируют.

У всех пациентов брали кровь на ИФА анализ для определения титра антител к вирусам папилломы человека и простого герпеса.

В комплексном лечении применяли препарат лавомакс (тиролон) 0,125 г по следующей схеме: 1 таблетка в день в течение первых двух дней лечения, а затем по 1 таблетке через 48 часов, на курс 10 таблеток.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

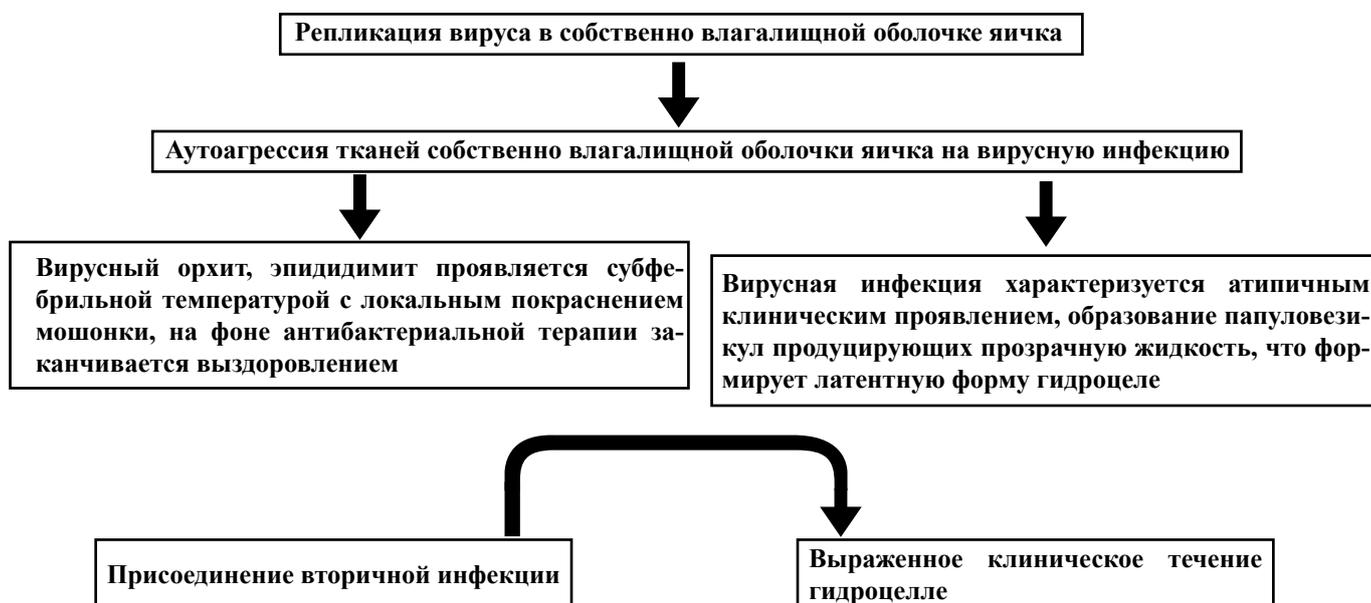
Результаты полученные из лаборатории были следующими. Из 25 образцов ткани собственно влагалищной оболочки яичка отправленных в лабораторию у 9-ти была выделена ДНК вируса папилломы, а у 16-ти были выделены ДНК вируса папилломы и вируса простого герпеса. Титры у всех образцов были довольно таки высокими, вирус папилломы колебался от 1:240 до 1:400, а вирус простого герпеса колебался от 1:80 до 1:240.

При исследовании титра антител в крови иммуноферментным методом выявились, также высокие титры вирусов, как папилломы так и простого герпеса. По ли-

тературным данным известно, что папилломавирус и вирус простого герпеса поражает и может размножаться в различных клетках организма человека, но предпочтительно этими клетками мишенью являются фибробласты (клетки соединительной ткани), в том числе органах мошонки. По их данным исследованию образцов подвергнутых к микроскопическому исследованию, выявлены следующие гистокартини. Ими установлено, что при гистологическом атрофическом варианте в гидроцеле отмечается наличие парциальной атрофии железистых клеток и признаки застойного полнокровия венозных и лимфатических сосудов, а в отдельных случаях с признаками микротромбоза, что свою очередь является пусковым механизмом патогенеза повышения проницаемости сосудистой стенки с развитием плазморрагии разной степени. При этом базальные отделы клеток были сохранены, располагающиеся в центре клеток ядра имели удлиненную форму, волнистые контуры ядерной оболочки, высо-

кое содержание эухроматина и крупное ядрышко. Этот процесс нами рассматривается как аккомодационно-перестроичный процесс с сопряженной функциональной активностью. Межклеточные пространства были расширены и заполнены жидкостью. Клетки располагались на четко выраженной базальной мембране, вдоль которой располагались многочисленные молодые стромальные (камбиальные) структурные элементы с начинающейся фибропластической дифференцировкой, здесь же выявлялись хлопьевидные массы гликозаминогликанов и тонкие коллагеновые фибриллы III типа. При поражении вирусом структур железистых клеток, по сравнению безинфекционного генеза выявляется более выраженный экссудативный воспалительный процесс, серозного характера. И можно предположить, что при присоединении вторичной гноеродной патогенной микрофлоры формируется гнойный экссудат, вследствие снижения реактивности и резистентности тканевых структур.

АЛГОРИТМ ПАТОГЕНЕЗА ГИДРОЦЕЛЕ



Лавомакс является классическим пероральным низкомолекулярным индуктором синтеза эндогенного интерферона. Механизм его действия включает индукцию интерферона, модуляцию интерфероновой иммунной системы и прямое противовирусное действие. Лавомакс вызывает синтез альфа, бета, гамма-интерферонов, иммуномодулирующее действие, выражающееся в запуске Тн-1 клеточных иммунных механизмов, направленных на предотвращение распространения и персистенции возбудителя в организме. Будучи поликлональным стимулятором, лавомакс включает быстродействующее звено естественного иммунитета - систему интерферон и первичный иммунный ответ, противовирусные клеточные иммунные механизмы, которые в совокупности прерывают размножение вирусов или вызывают их гибель, способствуя элиминации возбудителя.

Все пациенты в послеоперационном периоде принимали лавомакс в комбинации с препаратами ацикловира

в течении от 10 до 20 суток согласно схемам. Контроль уровня антител в крови методом иммуноферментного анализа проводили в послеоперационном периоде на 20 сутки и через 2-3 месяца после выписки из стационара. Из 9 пациентов с вирусом папилломы человека через 3 месяца, у 2-х титры антител были отрицательными, а у 7-ми титры антител сохранялись, но были значительно ниже 1:20 - 1:40. У 16 пациентов с вирусом папилломы человека и простого герпеса также отмечались низкие титры антител. Во время приема препаратов осложнений, побочных эффектов не отмечалось.

Таким образом, проведенное исследование образцов резецированных тканей собственно влагалищных оболочек яичек дает основание предположить что вирусная инфекция является причиной развития гидроцеле. Лавомакс является эффективным и безопасным средством для комплексной терапии идиопатической формы гидроцеле.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Тиктинский О.Л. (под редакцией,) Руководство по андрологии. - М., - 1990.
2. Тыналиев М.Т., и соавт. Оценка фертильности эякулята при вторичном бесплодии.//Сборник научных трудов 3-й международной конференции урологов. – Бишкек, - 1998, - С.184-188.
3. Бочарова Е.Н. Морфологическая и молекулярно-биологическая характеристика мужских гамет при патоспермии и идиопатическом бесплодии.//Автореферат дисс. на соискание ученой степени докт. мед. наук. - М., - 2008.
4. Мирошкин О.В., Редькин Ю.В. Иммуномодуляторы в России: Справочник. - Омск, - 2004, - С.342.

REFERENCES

1. Tiktinskiy O.L. (pod redaksiyey,) Rukovodstvo po andrologii. - M., - 1990.
2. Tyinaliev M.T., i soavt. Otsenka fertlnosti eyakulyata pri vtorichnom besplodii.//Sbornik nauchnyih trudov 3-y mezhdunarodnoy konferentsii urologov. – Bishkek, - 1998, - S.184-188.
3. Bocharova E.N. Morfologicheskaya i molekulyarno-biologicheskaya harakteristika muzhskih gamet pri patospermii i idiopaticheskom besplodii.//Avtoreferat diss. na soiskanie uchennoy stepeni dokt. med. nauk. - M., - 2008.
4. Miroshkin O.V., Redkin Yu.V. Immunomodulyatoryi v Rossii: Spravochnik. - Omsk, - 2004, - S.342.

ТҮЙІНДЕМЕ

АТАБЕЗ ҚАБЫҒЫ ШЕМЕНІНІҢ ИДЕОПАТИКАЛЫҚ ТҮРІН КЕШЕНДІ ЕМДЕУ

А.Ч.Усупбаев, Н.Ж.Садырбеков

*Қырғыз Мемлекеттік Медицина Академиясы
Қырғызстан, Бішкек*

Аналық безінің жатыр қаптамаларының резецияланған тін үлгілеріне жүргізілген зерттеу вирусты инфекция ата-без қабығы шеменінің дамуының себепкері екенін, сонымен қатар лавомакс атабез қабығы шеменінің идеопатикалық түрін кешенді емдеу кезінде жақсы нәтиже беретіндігін тұжырымдауға мүмкіндік береді.

Түйін сөздер: : Атабез қабығы шемені, папиломатозды вирус, лавомакс.

SUMMARY

COMBINED TREATMENT OF IDIOPATIC FORM GIDROCELE

A.Ch. Usupbaev, N.J. Sadyrbekov

*Kyrgyz State Medical Academy
Kyrgyzstsn, Bishkek*

Study research of samples resection tissue vaginal tunics of testicles gives suppositions that viral infection appeared cause of development gidrocele, lavomax give f nice effect in combined treatment of idiopatic form gidrocele.

Key words: gidrocele, virus papilomus, lavomax.

ИСТОРИЯ ИРМ: ВОПЛОЩЕНИЕ ИДЕИ В ЖИЗНЬ

Т.М. Джусубалиева

*Институт репродуктивной медицины
Казахстан, Алматы*

Если проследить хронологию отечественной репродуктологии по применению вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), то начальным этапом их внедрения можно считать 1987 год. В это время открылся Городской центр репродукции человека (ГЦРЧ), специализированное учреждение по проблемам бесплодного брака. Важную роль в организации центра сыграла профессор Нина Каюпова, которая в те годы являлась директором Республиканского центра охраны здоровья матери и ребенка. Благодаря ее авторитету и настойчивости акимат выделил новое здание для учреждения. Меня назначили главным врачом ГЦРЧ. Предстояло сделать очень многое. По сути, набирало силу отдельное направление в казахстанской медицине.

Задача стояла сложная и одновременно интересная – необходимо было качественно воспроизвести в своих условиях то, что успешно применялось за рубежом, – ВРТ должны были прийти в нашу страну.

Началась большая и серьезная работа по применению современных в то время методов лечения бесплодия. В этот же период было акцентировано внимание на диагностике и лечении мужского бесплодия. Так, в 1988 году было внедрено лечение мужского бесплодия путем искусственной инсеминации спермой донора. Внедряли этот метод известный врач по лечению бесплодия Клара Тусеева, врач уролог-андролог Кайрат Куттуков и врач-лаборант Салтанат Байкошкарова. Отмечу, что в то время использовалась только нативная сперма, а уже через год было внедрено криоконсервирование спермы с созданием банка спермы - это казалось революционным достижением в репродуктивной медицине. Но, несмотря на внедрение, казалось бы, современных методов лечения, около 30% бесплодных пар мы помочь не могли.

В эти годы уже успешно применялись вспомогательные репродуктивные технологии за рубежом и в ведущих центрах России, с которыми и было решено наладить связь.

Первым в 1993 году откликнулся нам помочь профессор, директор Института репродукции человека (ИРЧ) имени Жордания, Арчил Хомасуридзе. Он, в свою очередь, выслал спецификацию всего необходимого оборудования для будущего Центра ЭКО и посоветовал дать заявку на его приобретение в Министерство здравоохранения СССР. При поддержке МЗРК, а именно Василия Девятко, в то время министра здравоохранения РК, были осуществлены целевые поставки оборудования: инкубатора СО₂, УЗ- аппарата «Алока 630», микроскопы «Лейка» и всей необходимой одноразовой посуды.

Мы понимали, что наступило время для следующего шага.

Сделать его помогла конференция по проблемам бесплодия, проведенная 21 марта 1995 года в Республиканском научно-исследовательском центре охраны здоровья матери и ребенка, а также заседание круглого стола, которое состоялось в ГЦРЧ.

По моей просьбе директор Балтийского института репродукции человека профессор Анатолий Никитин и руководитель Московского центра ЭКО профессор Валерий Здановский со своими коллегами посетили нашу клинику, где выразили уверенность в возможности организации лаборатории экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Кроме того, Валерий Здановский дал согласие приехать со своей командой и поставить работу лаборатории на должный уровень.

Далее предстояло самое сложное - убедить руководство Городского управления здравоохранения (ГУЗ) в реальности проекта. Благодаря авторитету московских коллег, которые лично участвовали в переговорах, подтверждая, что наши желания совпадают с нашими возможностями, мы, наконец, получили одобрение.

25 сентября 1995 года начальник ГУЗ Гульшара Урмурзина издала приказ № 872-у: «Управление здравоохранения разрешает ГЦРЧ внедрение метода экстракорпорального оплодотворения, как одного из видов платной медицинской помощи населению».

Для нас это стало грандиозным и определяющим событием. С этого момента в клинике началась новая жизнь. Были мобилизованы все силы и средства для открытия отделения ВРТ, руководителем которого была назначена врач-лаборант Салтанат Байкошкарова. Тогда же врачи Вадим Полумисков и Татьяна Рубашина отобрали 20 пациентов для лечения бесплодия методом ЭКО.

Официально датой открытия первой лаборатории ЭКО в Казахстане стало 5 октября 1995 года.

Вклад Валерия Здановского совместно с известным российским эмбриологом Людмилой Хилькевич в становление казахстанской репродуктологии более чем значительный - они были первыми практическими учителями в применении технологий ЭКО в Казахстане и за короткий срок смогли поставить лабораторию.

Вспоминая условия начала работы и сравнивая их с нынешними возможностями, мы, с высоты сегодняшнего дня, поражаемся, какой это был нелегкий период. Лаборатория в то время была далека от совершенства, эмбриологическая часть и операционная находились по разные стороны коридора, по которому проходили и пациенты, и персонал. Но, несмотря на это, нашей команде удалось получить первую беременность. Это была пациентка 34 лет с установленной эндокринной формой бесплодия и отсутствием беременности в течение семи лет. Беременность протекала без осложнений и 31 июля 1996 года родилась девочка весом 2,8 кг, извлеченная путем кесарева сечения (в то время родоразрешение после ЭКО проводилось только оперативным путем). Таким образом, рождение первого ребенка «из пробирки» в нашей стране произошло менее чем через год после открытия лаборатории в ГЦРЧ в Алматы.

Следуя рекомендациям Валерия Здановского, была проведена реконструкция лаборатории и ее дооснащение.

Сформировалась команда специалистов во главе с Вадимом Полумисковым, который уже на протяжении двадцати лет руководит Центром ЭКО.

Оказавшись в «свободном плавании», мы ощутили свою огромную ответственность, в первую очередь - перед пациентами. Нам было нужно идти вперед, в ногу с ведущими мировыми клиниками.

В ноябре 1995 года был подписан договор о совместном научно-техническом сотрудничестве между НЦАГиП РАМН в лице директора, академика РАМН, профессора Владимира Кулакова и Алматинским центром репродукции человека в моем лице. На основании этого договора специалисты Центра ЭКО проходили обучение в НЦАГиП РАМН по репродуктологии и эмбриологии. С огромной теплотой и благодарностью мы вспоминаем Владимира Кулакова, который открыл нам в прямом смысле слова двери, дав возможность нашим специалистам бесплатно обучаться и принимать участие в научных конференциях института. Это была серьезная школа.

В 1996 году мы стали членами Российской ассоциации репродукции человека, президентом которой является профессор Владислав Корсак, и это стало началом большой и продуктивной дружбы.

Нужно отметить, что открытие первой лаборатории ЭКО было неоднозначно воспринято в обществе. Скептически относились к нашей идее даже специалисты из научных медицинских кругов. В качестве поддержки Владислав Корсак принял участие в республиканской врачебной конференции по проблемам бесплодия и выступил с докладом о реальных перспективах развития ВРТ в Казахстане, тем самым оказав нам серьезную поддержку, что стало очень своевременным событием и укрепило веру в наши возможности и силы.

В тоже время, периодически в СМИ стали появляться негативные статьи о недопустимости человеческого вмешательства в природу, формировалось неправильное, искаженное и ненаучное восприятие ВРТ.

Это давление вынудило меня обратиться к Архиепископу Алматинскому и Семипалатинскому Алексию с просьбой высказать свое мнение по этому поводу. Архиепископ очень внимательно выслушал все доводы и через время выпустил документ, который гласил следующее: «Уважаемая Тамара Муфтаховна! Получив ваше письмо и информацию о деятельности управляемого вами медицинского центра, помогающего бесплодным семьям обрести человеческое счастье в рождении и последующем воспитании детей через преодоление физического недостатка методом оплодотворения, выражаю не робкую надежду, а твердую уверенность, что, используя положительный опыт, накопленный в этой области мировой медицинской практикой, сотрудники вашего медицинского центра достойно, нравственно и ответственно будут оказывать помощь всем соотечественникам. Призываю Божие благословение на Ваши благородные труды, да будут они, Богу содействуя, благоуспешны и благоплодны. С уважением и благопожеланиями, Алексей, Архиепископ Алматинский и Семипалатинский». Отношение муфтия к данному вопросу в основном оказалось аналогичным.

После такого благословения, опубликованного в СМИ, мы воодушевились. Доверие, обусловленное, в какой-то сте-

пени, позицией религиозных конфессий, позволило нам быстрыми темпами внедрять новые технологии в области ВРТ, существующие в мире. Быстрое развитие ВРТ в Казахстане происходило благодаря активной помощи ведущих ученых в области репродуктивной медицины России, Украины, Швеции, Израиля. Большую поддержку на тот момент нам оказывали Андрей Рыбушкин из Бельгии, Лев Левков из Швеции, профессор Ольга Воробьева из Петербурга. Они месяцами работали в Центре, внедряя современные технологии и обучая сотрудников. После первой удачной программы через три месяца была получена вторая беременность, а 15 октября 1996 года родилась первая казахстанская двойня.

В 1997 году мы получили научный грант Национальной академии наук Республики Казахстан по совершенствованию программы ВРТ. Грант был успешно выполнен к началу 1999 года.

В 2000 году лаборатория обрела самостоятельный статус и была переименована в Центр ЭКО, директором которого был назначен доцент Вячеслав Локшин. Наступил этап интенсивного международного сотрудничества, в Казахстане стали проводиться научные исследования.

В 2005 году в Санкт-Петербурге Вячеслав Локшин успешно защитил докторскую диссертацию по ВРТ, первую в стране. Под его руководством кандидатами наук стали Вадим Полумисков, Шолпан Карибаева. Кроме них мэтрами современной репродуктологии стали врачи высшей категории Людмила Бадельбаева, Жанар Тайбагарова, Махмет Тумарбеков.

В 2005 году к десятилетию первой лаборатории ЭКО мы выпустили монографию.

Для нас 20 лет - это тернистый путь к успеху. За это время лаборатория ЭКО, состоящая некогда из пяти человек, выросла в научно-практический Институт репродуктивной медицины с более чем 200 сотрудниками, став лидером в области ВРТ в Казахстане. Основой костяк ИРМ по-прежнему составляют те, кто стартовал еще в середине 90-х годов.

Сегодня в состав ИРМ входят пять отделений: Центр ЭКО, поликлиника с женской консультацией, лапароскопический центр, отделение андрологии и кафедра последипломного образования.

В действительности ИРМ является не только клиникой, но и учебной базой для студентов и курсантов медицинских вузов. Сегодня врачи центра выступают в роли преподавателей-наставников на курсах усовершенствования. Для этого они постоянно совершенствуют свое профессиональное мастерство, обучаясь в лучших клиниках мира. Так, клиника репродуктивной медицины «Надия» во главе с Валерием Зукиным стала для нас плацдармом для обучения эмбриологов и генетиков. Японские профессора из Университетской онкологической клиники в Токио под руководством профессора Нао Сузуки (Naо Suzuki) стали нашими партнерами больных в Казахстане по внедрению криоконсервации яичниковой ткани у онкологических. Ежегодно проводимый аудит профессором Львом Левковым способствует постоянному совершенствованию эмбриологии.

Сегодня практически все самые современные методики в области ВРТ доступны нашим пациентам. Мы эффективно и результативно проводим лечение тяжелых форм мужского бесплодия как микроманипуляционным

(ИКСИ), так и оперативным путем, включая микрохирургический метод при необструктивной азооспермии.

Успешно внедрены криоконсервация ооцитов и эмбрионов, донорство половых клеток, суррогатное материнство, криоконсервация яичниковой ткани у онкологических больных, предимплантационная диагностика наследственных заболеваний. В 2013 году наш специалист Мария Шишиморова получила одну из первых в мире беременностей после генетического исследования клеток трофобласта. Результаты этой работы были представлены на нескольких международных форумах.

ИРМ, кроме участия в отечественной ассоциации (КАРМ), получил полноправное членство и стал участником крупнейших мировых организаций в области ВРТ, а именно: ESHRE – Европейское общество по репродуктивной медицине и эмбриологии, ASRM – Американское общество репродуктивной медицины.

Как результат продуктивной работы и высоких показателей успешности лечения, клиника осуществляет треть государственных заказов в рамках бесплатной медицинской помощи. Это квотируемые программы ЭКО, а также лапароскопические операции.

В последние годы набирает обороты медицинский туризм. В течение 20 лет в Институте прошли лечение пациенты из 46 стран, включая США, Германию, Израиль, Китай, Индию, Турцию.

Институт репродуктивной медицины принимает активное участие в разработке законодательных актов в области ВРТ. Значимым событием стало выездное заседание Парламента РК, проведенное 11 марта 2011 года в Институте репродуктивной медицины, по обсуждению проекта «Закона о браке и семье» в области суррогатного материнства, в котором принимали участие депутаты Мажилиса Парламента РК, представители Министерства здравоохранения, Министерства юстиции, НПО, ведущие специалисты по репродуктивной медицине. После ознакомления с клиникой, встреч с семьями, суррогатными матерями, после горячих дискуссий были одобрены поправки в проект закона, и в декабре 2011 года вышел Закон «О Браке (супружестве и) и семье», в котором целая глава посвящена суррогатному материнству.

Именно с Центра ЭКО началась история вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) в Казахстане. Несмотря на все трудности, это были счастливые для нас годы.

Мы помогаем своим пациентам стать родителями и способствуем решению демографической проблемы в Казахстане с помощью современных методик лечения бесплодия. Эти задачи решаются при помощи самых современных и надежных медицинских технологий, опыта, высочайшего профессионализма наших врачей.



Профессор Валерий Здановский с директором Центра ЭКО Вадимом Полумисковым.



Первая казахстанская двойня



Выездное заседание Парламента РК по обсуждению проекта закона в области суррогатного материнства



Первый коллектив лаборатории ЭКО в ГЦРЧ

МЫ ГОРЕЛИ ИДЕЕЙ ВНЕДРЕНИЯ МЕТОДИК ЭКО

В.Е. Полумисков

Центр ЭКО

Казахстан, Алматы

Первая идея о создании Центра экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) возникла еще в 1991 году, когда мы, как команда специалистов, во главе с Тамарой Муфтаховной Джусубалиевой работали в Городском центре репродукции человека (ГЦРЧ). В то время у нас в лаборатории врач-лаборант Салтанат Байкошкарлова, уролог Кайрат Кутуков и гинеколог Клара Хусаиновна Тусеева довольно успешно проводили программы инсеминации, была внедрена криоконсервация.

Не хватало следующего шага, к которому, по сути, мы были готовы. На тот момент я прошел специализацию в Германии, а впервые с ЭКО мне удалось тесно познакомиться в ординатуре клиники НИИ Акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта (Санкт-Петербург) еще в 1984 году. Тогда, под руководством профессора Анатолия Никитина, одного из пионеров ЭКО в СССР, уже были проведены первые программы. Я работал в отделении оперативной гинекологии, где осуществляли забор яйцеклеток у женщин с помощью лапароскопии. Там мне впервые удалось увидеть сам процесс: как забирается яйцеклетка, как исследуется под микроскопом материал, как культивируются эмбрионы и как они подсаживаются пациентке.

Результаты были получены где-то в 1985 году - надо отдать должное, коллектив профессора Никитина был первопроходцем в применении ЭКО.

Когда в 1995 году в ГЦРЧ усилиями Тамары Муфтаховны была организована первая лаборатория ЭКО. Мы испытывали и радость, и волнение по этому поводу. Нас приехали поддержать профессор Валерий Здановский, эмбриолог Людмила Хилькевич. Они вселили уверенность и помогли практически. К тому времени наши специалисты Салтанат Байкошкарлова, Татьяна Рубашина прошли стажировку у профессора Валерия Здановского. Лично я занимался отбором и подготовкой к программе ЭКО пациентов, и к приезду наших наставников 20 женщин были готовы к вступлению в программу. Работала наша команда под профессиональным оком специалистов высочайшего класса, и у одной из 20 пациенток нам удалось получить первую беременность.

Я отлично понимал, что нам не хватает знаний и практических навыков, в этом мы испытывали острую необходимость. Помню день, когда после отъезда наших наставников, Тамара Муфтаховна вызвала меня и биолога Ирину Коряковцеву и сказала, что мы срочно улетаем в Москву для освоения методик ЭКО в Научном центре акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН.

По приезду нас принял сам директор РАМН, академик Владимир Кулаков и отправил в лабораторию Бориса Леонова. Следует отметить, что нас очень радушно встретил коллектив этой клиники, который был «автором» первого «ребенка в пробирке» в СССР. Они охотно делились своим опытом, это была очень сильная школа.

После завершения стажировки Владимир Кулаков передал подписанный им договор о научно-практическом сотрудничестве с нашим Центром - это открывало перед нами новые горизонты. Вернувшись с учебы я был назначен медицинским директором Центра ЭКО, передо мной была поставлена задача развивать лабораторию, организовав ее работу на уровне российских центров.

Мы пригласили в Центр еще одного эмбриолога – Мархабат Батырханову из Института экспериментальной биологии. Он, в свою очередь, сумел предоставить нам дополнительное оборудование - микроскоп с микроманипулятором для ИКСИ. В том же 1995 году мы приняли на работу опытного гинеколога Людмилу Бадельбаеву. Мы вкладывали колоссальные силы, казалось на грани возможностей, для того чтобы сдвинуть нашу работу к положительным результатам – беременностям.

С имеющимся в то время оборудованием процесс ЭКО осуществить было тяжело. Очень важным для нас подспорьем стало тесное сотрудничество со специалистами из других стран. После профессора Валерия Здановского с нами работали еще два специалиста: Ольга Воробьева из Международного центра репродуктивной медицины, и доктор А.Рыбушкин из Бельгии. Совместно они сумели подготовить наших эмбриологов, ведь ЭКО – очень быстрый и прогрессивный процесс.

Со временем возникла необходимость осваивать методики трансвагинальной пункции с использованием трансвагинальных игл. У них в то время были плохие маркеры, которые очень тяжело прослеживались на мониторе УЗИ, и чтобы пунктировать ими фолликулы, необходимо было иметь точность ювелира. Мы практически не видели иглу, а лазерного кончика тогда еще не научились делать. И только по контуру мы отслеживали ее, весь процесс проводился в большом напряжении.

Когда мы делали первую пункцию, я, будучи уже опытным хирургом, с умением оперировать любой объемом хирургического лечения в гинекологии, честно говоря, стоял в мокром костюме. Не потому, что это была невероятно трудная манипуляция, а потому, что техника, на которой мы работали, была не очень высокого уровня.

Несмотря на все проблемы и трудности, беременности появились уже в начале 1996 года, а 15 октября 1996 года родилась первая двойня.

Сейчас я не могу понять, как у нас тогда хватило сил и мужества запустить этот внушительный по сложности проект. Нам удалось вывести клинику на уровень, достойный признания. Наверное, это объяснить можно тем, что мы настолько горели своей идеей внедрения методик ЭКО, что нас не пугал тот уровень, с которого приходилось начинать.

Трудности, безусловно, были, например, мы никогда не сталкивались с синдромом гиперстимуляции яичников, при этом появились первые пациентки, у которых

он развивался. Необходимо было внедрять методы их лечения - это были наши шаги пионеров в этой области. По существу, нас никто не учил правильно справляться с этими проблемами. Мы имели, предположим, литературные данные и короткий опыт общения с нашими коллегами из Москвы, но это не давало нам возможности знать все нюансы осложнений. Однако, несмотря ни на что, мы справлялись, и, более того, стали осваивать более сложные методики.

Для этого очень важно было обучение. Думаю, что основополагающим в дальнейшей практике, например, для меня, было обучение в Израиле в университетской клинике Асаф Арофе Тель-Авива, где заведовал процессом ЭКО профессор Рафаэль Рон-Эль. Это был очень авторитетный учитель, который очень многое мне дал. В течение месяца я практически жил в клинике, участвовал во всех программах по лечению бесплодия.

Тогда меня поразил уровень Асаф Арофе. Клиника была оснащена первоклассным оборудованием, у эмбриологов уже тогда было несколько установок ИКСИ, было предусмотрено кондиционирование и очистка воздуха, шлюзы. Операционные были оснащены современным оборудованием, а работавшие там специалисты прошли обучение в разных странах мира, таких как Англия, Бельгия, Америка.

Для меня было невероятно оптимистично видеть программу ЭКО с такой высокой результативностью, какая была у израильских коллег.

Кроме практики, я прошел теоретический курс ЭКО совместно с новыми специалистами университета Асаф Арофе. Его вели очень известные в медицине профессора. Прослушав полный курс лекций, я получил гигантские теоретические знания.

По возвращению мы уже совсем по-другому стали смотреть на нашу технологическую оснащенность и на возможность улучшения результативности.

Еще один важный этап наступил тогда, когда нам удалось пригласить профессора – эмбриолога Льва Левкова из Каролинского университета (Швеция). Он открыл для нас новые горизонты в методологии и подходах к культивации эмбрионов.

У нас очень хорошо сложились отношения с российскими и украинскими клиниками. Многие наши специалисты прошли стажировку в клинике «Надия» (Киев) под руководством Валерия Зюкина, в Международном центре репродуктивной медицины (Санкт-Петербург), который возглавляет президент Российской ассоциации Репродуктивной медицины Владислав Корсак, с которым нас связывают и узы близкой дружбы. Впрочем, тесная дружеская связь есть сегодня в сотрудничестве со всеми коллегами.

Нельзя не отметить важность нашей научной деятельности, что стало возможным благодаря Вячеславу Локшину. Именно он смог сделать ИРМ научным центром. Наши специалисты пишут статьи, выступают на конференциях, печатаются в журналах, защищают кандидатские и докторские диссертации. Для простого лечебного отделения это невероятно! При колоссальной нагрузке еще и заниматься научной работой – это большое достижение. Само название нашего учреждения - Институт репродуктивной медицины - обязывает к высокой профессиональной и научной квалификации.

И сегодня, через 20 лет, я с уверенностью могу сказать, что задача, когда-то поставленная, выполнена – ИРМ по праву можно назвать лидером в области ВРТ в Казахстане.

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), у статьи должен быть УДК.

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 на русском, казахском и английском языке;
- инициалы и фамилии авторов статьи на русском, казахском и английском языке;
- наименование учреждения, в котором выполнялась работа на русском, казахском и английском языке;
- статью предваряет аннотация (резюме) объемом не более 100 слов. Здесь должны быть изложены цели исследования, приведены основные результаты на русском, казахском и английском языке.
- к каждой статье должен быть приложен список ключевых слов на русском, казахском и английском языке.

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 алфавита (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, AI, 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, фотографии и рентгенограммы должны быть размером 6x9 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 пристатейным 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. Ophthalmol. 1981; 65:138-141. Кроме того список должен быть приведен в латинской транслитерации.

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

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

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

