

На правах рукописи

Карахалис Людмила Юрьевна

**Репродуктивная система женщин в различные
возрастные периоды жизни**

14.00.01 – акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва

2007



003 158390

Работа выполнена на кафедре акушерства и гинекологии ФПК и ППС
ГОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет Росздрава»

Научный консультант -

доктор медицинских наук, профессор

О.К. Федорович

Официальные оппоненты

доктор медицинских наук, профессор

профессор кафедры акушерства и гинекологии первого лечебного
факультета ГОУ ВПО ММА им И М Сеченова

А.П. Кирющенко

доктор медицинских наук, профессор

заведующая кафедрой акушерства и
гинекологии РМАПО

Н.М. Подзолкова

доктор медицинских наук, профессор,

профессор кафедры
акушерства и гинекологии педиатрического
факультета ГОУ ВПО РГМУ

Р.И. Шалина

Ведущая организация.

Московский государственный медико-стоматологический университет

Защита состоится «16» Х 2007 г. в _____ часов

на заседании диссертационного совета Д 212.203 01 при ГОУ ВПО
«Российский университет дружбы народов» по адресу
(117333, г Москва, ул. Фотиевой, д 6)/

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО
«Российский университет дружбы народов» (117198, г Москва, ул Миклухо-
Маклая, д 6)

Автореферат разослан «14» Х 2007 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Ордянец И М

Общая характеристика работы.

Актуальность проблемы. Здоровье нации определяется здоровьем лиц фертильного возраста, их способностью к воспроизводству потомства. Имеющая признаки кризиса, тяжелая демографическая ситуация в современной России является острой проблемой (Послание Федеральному Собранию Президента РФ, 2006), требующей разработки эффективных программ поддержки материнства, детства, семьи. Социально-политические преобразования в России, начавшиеся в последней четверти прошлого века, вызвали деформацию многих культурных и духовных ценностей, что отразилось и на репродукции. снижение показателей репродуктивного здоровья, трансформация семейного образа жизни, негативные тенденции в состоянии здоровья разных возрастных групп, по-разному проявившиеся в различных регионах страны (Хамошина М.Б., 2006, Григорьева Е.Е., 2007). Внедрение национального проекта «Здоровье» и Концепции репродуктивного здоровья РФ позволит существенно изменить ситуацию, добившись не только количественного увеличения рождаемых детей, но и оптимизации здоровья живущих и будущих популяций.

Изучение особенностей функционирования репродуктивной системы в различные возрастные периоды жизни женщины, влияние на них климатогеографических, агроэкологических факторов, а также исследование происходящих под их воздействием изменений в функционировании репродуктивной системы являются весьма актуальной задачей, предусматривающей рассмотрение в совокупности всех возрастных отрезков жизни женщины - от антенатального периода до менопаузы.

ВОЗ в 2004 году приняла Глобальную стратегию по репродуктивному здоровью, уделив особое внимание профессиональной деятельности и гигиене труда (Измеров Н.Ф., 2005, Стародубов В.И., 2005, Сивочалова О.В., 2005), декларируя, помимо состояния окружающей среды и образа жизни, существенное неблагоприятное влияние вредных факторов производства на репродуктивную функцию женщин.

В связи с особенностями реализации репродуктивной функции охрана репродуктивного здоровья женщины в РФ, страдающей от неблагоприятных последствий воздействия экологических и производственных факторов, приобретает особое значение (Шарапова О.В., 2003 - 2006). Возрастает доля подростков, которые имеют целый ряд сочетанных нарушений соматического и репродуктивного здоровья (Кулаков В.И., Уварова Е.В., 2005, Прилепская В.Н. и др., 2003, Подзолкова Н.М., Глазкова О.Л., 2004, Радзинский В.Е., 2004, 2006).

В последние 10 лет достоверно возросла гинекологическая заболеваемость девочек и девушек-подростков и снизился возраст пациенток, особенно это заметно по увеличению частоты нарушений менструального цикла и нейроэндокринных синдромов (Серов В.Н., 2002, Уварова Е.В., Кулаков В.И., 2005, Радзинский В.Е., 2006) к 2007 году на 31,5% возросло количество «расстройств менструаций» у девочек и на 56,4% - у подростков.

Прогнозируемое в связи с этим ухудшение репродуктивного здоровья женщин фертильного возраста обуславливает не только медицинскую, но и социально-экономическую актуальность проблемы оптимизации репродуктивного здоровья женщин

Отсутствие стратегии ведения женщины от ее внутриутробного развития до старости приводит к неправильной трактовке существующих возрастных проблем репродукции, не определены причинно-следственные взаимоотношения формирования соматического, репродуктивного здоровья и качества жизни в пубертатном, репродуктивном и менопаузальном периодах

Коррекция выявленных нарушений, основанная на определении взаимоотношений систем организма, ответственных за его репродуктивную функцию, позволила по-новому представить патогенез болезней и нарушений системы репродукции, улучшить ее состояние в различные возрастные периоды, уменьшить репродуктивные потери

Цель исследования:

разработать и внедрить комплекс этапных лечебно-оздоровительных мероприятий по улучшению и сохранению репродуктивного здоровья в различных возрастных периодах жизни женщины в современных экологических и социально-экономических условиях юга России

Задачи исследования:

1. изучить показатели воспроизводства, репродуктивного и соматического здоровья населения Краснодарского края в зависимости от агроэкологического и климатогеографического воздействия, психологических факторов в семье и на производстве, качества медицинской помощи

2 установить особенности гормонального и иммунного гомеостаза в различные возрастные периоды в зависимости от экологических влияний до пубертатного возраста и в сочетании их с производственными – в репродуктивном и менопаузальном периодах жизни

3 определить возрастные особенности возникновения и развития гинекологических заболеваний и нарушений, их взаимосвязь с экстрагенитальными заболеваниями

4 обосновать концепцию формирования репродуктивного здоровья в конкретных экологических и социально-экономических условиях Краснодарского края с учетом различной агроэкологической нагрузки, состояния соматического и психологического здоровья

5. разработать алгоритм оздоровления пациенток с нарушениями репродуктивного здоровья на основе проведенных исследований и оценить его эффективность

6 разработать и внедрить систему организационных и лечебно-диагностических мероприятий, направленных на улучшение состояния репродуктивной системы девочек, девушек-подростков, женщин репродуктивного и менопаузального периодов с учетом антенатального

развития, детского и пубертатного периодов, рожденных и проживающих в неблагоприятных условиях агроэкологического воздействия и климатогеографического влияния среды обитания юга РФ

Научная новизна исследования.

Проведен многофакторный математический анализ влияния климатогеографических и агроэкологических факторов на становление и функционирование репродуктивной системы, гинекологическую заболеваемость, что способствовало выяснению причин низкого воспроизводства населения Краснодарского края. Расширены представления о патогенезе нарушений в репродуктивной системе и особенностях гинекологических заболеваний в различные возрастные периоды жизни женщины.

Обоснована концепция формирования репродуктивного здоровья в различные возрастные периоды жизни женщин с учетом агроэкологической нагрузки, психологического здоровья, иммунологических и гормональных особенностей организма.

Впервые выявлена достоверная взаимосвязь между состоянием репродуктивной системы и иммунологическими, гормональными особенностями гомеостаза в зависимости от наличия экстрагенитальных заболеваний, в том числе метаболических нарушений.

Разработана и внедрена комплексная программа оздоровления пациенток с нарушениями в репродуктивной системе путем апробации лечебно-диагностических мероприятий, основанных на новых подходах к патогенезу формирования репродуктивных нарушений.

Практическая значимость работы.

На основе проведенного анализа разработана и внедрена в Краснодарском крае научно-обоснованная система мероприятий по улучшению состояния репродуктивного здоровья и репродуктивного потенциала подростков, женщин репродуктивного периода для реализации в настоящем и будущем их детородной функции, улучшения состояния соматического и гинекологического здоровья, качества жизни женщин менопаузального периода.

Разработаны, апробированы и внедрены на территории края и г. Краснодара «Способ определения нарушений гормонального статуса у женщин» (изобретение №2225009 от 27.02.2004 г) и «Способ гормональной контрацепции» (изобретение №2222331 от 27.01.2004 г), позволившие повысить использование КОК в крае на 69,7% и снизить количество аборт по РФ на 34,8%, что опережает темпы снижения количества абортов по РФ на 34,8%.

Разработан и внедрен в практику алгоритм клинико-лабораторного обследования женщин в различные возрастные периоды, включающий методологию опроса по специально разработанным анкетам, определение гормональных, цитохимических и иммунологических показателей, что

позволило разработать и внедрить комплексный метод лечения нарушений репродуктивного здоровья, в основе которого лежит предлагаемый нами комплекс метаболической терапии (решение о выдаче патента на изобретение заявка № 2006113715/14 (014907) от 21 04 2006)

Создан центр детской и подростковой гинекологии, школы для женщин возраста позднего репродуктивного и перименопаузального периодов, в которых, наряду с гинекологом, предусмотрены должности психолога, андролога, генетика, дерматовенеролога, уролога и инфекциониста

Внедрение профилактических мероприятий и лечебно-диагностических алгоритмов оздоровления женщин в различные возрастные периоды, вне и во время беременности привело к снижению перинатальной смертности на 5,3%, показателя мертворождаемости - на 10,6%, стабилизировался показатель материнской смертности (13,1/100 тыс. ж.р.).

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Воспроизводство населения Краснодарского края в конце XX – начале XXI века характеризуется снижением рождаемости и увеличением смертности, отрицательными показателями естественного прироста населения, превышающими таковые в большинстве территорий РФ, более ранним началом депопуляционных процессов, чем в стране («русский крест» - с 1990 года)

2. Кроме ухудшения социально-экономических условий жизни, на демографические показатели могут оказывать влияние ухудшившиеся к концу XX века (1999-2000 гг) показатели репродуктивного здоровья. рост гинекологической заболеваемости на 12,7% в сравнении с 1990 годом, расстройств менструации на 75,5%, увеличение числа бесплодия в браке на 16,9%, частоты абсолютного мужского бесплодия на 15%, болезней почек и мочевых путей на 13,7%, новообразований на 35,8%, злокачественных заболеваний женщин на 17,6%, в том числе молочной железы на 31,5%, шейки и тела матки на 12,7%, а яичников – на 15,2% Возросла частота болезней системы кровообращения на 50,7%, а болезней крови и кроветворных органов – на 63%, в том числе анемий – на 80,5%, болезней органов пищеварения – на 45,2%, заболеваний эндокринной системы – на 64,3%, в том числе сахарного диабета на 15,3%, что может быть следствием продолжающейся агроэкологической нагрузки на среду обитания, которая в 4,5-5,0 раз больше среднереспубликанской при одновременном превышении уровня содержания нефтепродуктов в 1,5-2,5 раза в 15 районах и городах края.

3. Гинекологическая заболеваемость, претерпевшая существенные изменения во всех возрастных группах, характеризуется

ростом детских гинекологических болезней за счет увеличения воспалительных заболеваний равномерно во всех возрастных группах (0-14 лет на 8,7%, 15-17 лет на 27,9%, 18-45 лет на 48,5%), возрастанием доброкачественных опухолей яичников в возрасте 0-9 лет только у рожденных матерями с длительной угрозой невынашивания, получавших различные, в том числе и гормональные, препараты, преждевременное адренархе у девочек 6-8

лет высоко коррелирует с лечением матерей глюкокортикоидами во время беременности. В целом девочки и девушки-подростки края характеризуются увеличением возраста менархе с $13,6 \pm 1,2$ года до $14,8 \pm 1,5$ лет с достоверным ростом числа нарушений менструального цикла не только в пубертатном, но и репродуктивном периодах. 15-17 лет - 36% (ЗПР - 15%, ППР - 21%), 18-35 лет - 40% аменореи - 5,7%, олигоменореи - 30-35%, дисменореи - 23%, синдром предменструального напряжения - 17%, недостаточность лютеиновой фазы - 14%. Достоверный рост заболеваний воспалительного генеза, миом матки, аденомиоза и их сочетания в позднем репродуктивном периоде (36-45 лет) при снижении нарушений менструального цикла может быть следствием неправильного репродуктивного поведения.

4. Различия в частоте гинекологической заболеваемости обусловлены проживанием в зонах с различной интенсивностью использования агрохимических удобрений. Гинекологическая заболеваемость с достоверным преобладанием воспалительных и эндокринно детерминированных болезней выше в районах, где пестицидная нагрузка больше ($2,0-2,5$ ПДК).

5. Психологические аспекты репродуктивного здоровья, дифференцированные в различные возрастные периоды жизни женщины, высоко коррелируют с наличием гинекологических заболеваний и нарушений. В препубертате и пубертате преобладала низкая самооценка и чувство вины в связи с задержкой полового развития, поздним формированием вторичных половых признаков, косметическими дефектами, более ранним пубархе, то в репродуктивном периоде чаще отмечается чувство вины из-за бесплодия в браке, невынашивания беременности, в том числе привычного, преобладает не самообвинение, а поиск причин извне. После рождения ребенка эти явления исчезают, сменяясь чувством превосходства перед остающимися бесплодными сверстницами. Резкое ухудшение психологического статуса в менопаузальном периоде сопряжено как с нарастанием экстрагенитальных заболеваний, так и климактерических расстройств. Женщины, имевшие психологические проблемы в пубертатном и репродуктивном периодах, практически в 100% подвержены депрессии в климактерии.

6. Гормональный гомеостаз характеризуется отличной от нормативной секрецией пролактина во всех возрастных группах: в препубертатном и пубертатном периодах пролактин превышает средние показатели по стране на $5,7 \pm 0,3\%$, при этом у страдающих ожирением девочек и девушек он достоверно выше, чем при нормальной массе тела, а в репродуктивном возрасте его содержание выше нормативного на $9,3 \pm 0,1\%$, при ожирении - на $13,2 \pm 0,1\%$. В менопаузальный период показатели пролактина снижаются более быстрыми темпами, чем в РФ, в $49,2 \pm 0,3$ года его уровень ниже на 42%, а в $55,1 \pm 0,7$ лет - на 61%.

7. Показатели иммунного гомеостаза высоко коррелируют с нарушениями менструального цикла и массой тела. С повышением массы тела во всех возрастных группах установлено значительное повышение лептина, наиболее выраженное до 18 лет (в 3,7 раза). При нарушении менструального

цикла происходит снижение лептина уровень его достоверно снижается в репродуктивном возрасте в 1,7 раза, в менопаузальном – в 2,4 раза, что коррелирует с увеличивающейся с возрастом количественной депрессией клеточного звена иммунитета. При повышенном весе в репродуктивном возрасте достоверно ($p < 0,05$) повышается число NK-клеток, а в возрасте старше 46 лет происходит отмена количественных дефектов клеточного иммунитета. При нарушениях менструального цикла с возрастом снижается содержание интерлейкина-4 и увеличивается концентрация интерлейкина-1 β , а при повышении массы тела – увеличение концентрации интерлейкина-4 и тенденция к снижению интерлейкина-1 β .

8 Гинекологические заболевания и нарушения возникают тем раньше, чем с меньшей массой рождаются девочки. Маловесность дочерей длительно лечившихся во время беременностей матерей отмечается в 72% наблюдений, в 78,8% сочетаясь с хронической и/или острой гипоксией. Нарушения иммунного статуса, частые и длительные заболевания в детском возрасте ассоциируются с воспалительными заболеваниями гениталий (12%), нарушениями становления менструального цикла (17%), олиго- и дисменореей (27%), предменструальным синдромом (19%), маточными кровотечениями пубертатного периода (3%). В репродуктивном возрасте дебют воспалительных заболеваний приходился на 20-24 года (70%), в основном как следствие искусственного аборта, ИППП, связанных с частой сменой половых партнеров. В позднем репродуктивном и менопаузальном периодах преобладают аномальные маточные кровотечения (40-44 года), гиперплазии эндометрия (47 лет), миомы матки (40 лет), эндометриоз (38-42 года) и их сочетание (41-44 года). Сочетание генитальных и экстрагенитальных заболеваний во всех возрастных группах составляло 1,2-2,5, в среднем на одну женщину в репродуктивном периоде приходилось 2,9, в позднем репродуктивном – 3,1, менопаузальном – 3,9 болезней.

9 Концепция формирования РЗ в конкретных климатогеографических, экологических и социально-экономических условиях Кубани предусматривает взаимозависимость анте- и интранатальных факторов, маловесности как интегрального показателя внутриутробного неблагополучия, высокого инфекционного индекса, отягощенной наследственности, высокой аллергизации, экстрагенитальной и гинекологической заболеваемости во все возрастные периоды жизни женщины и возможности коррекции прогнозируемых и выявленных нарушений с помощью разработанного алгоритма лечебно-диагностических мероприятий.

10. В основе алгоритма оздоровления репродуктивной системы лежит оптимизация требуемой диспансеризации девочек и женщин фертильного возраста с необходимым объемом лабораторно-диагностических методов в группах высокого риска нарушений репродуктивного здоровья и традиционное лечение выявленных и профилактика прогнозируемых заболеваний. Это позволяет снизить гинекологическую заболеваемость в возрасте до 18 лет на 29%, в возрасте ранней репродукции – на 49,9%, в позднем репродуктивном периоде на 35% и в менопаузальном – на 27,6%.

11 Разработанная и внедренная система организационных и лечебно-диагностических мероприятий позволяет в целом улучшить репродуктивное здоровье в различных возрастных группах: в 2004-2006 материнская смертность стабильно в 2 раза ниже среднереспубликанской, перинатальная смертность снижена в 1,3 раза, показатель мертворождаемости снижен на 10,6%, младенческая смертность от врожденных аномалий уменьшилась в 1,1 раза, число бесплодных браков уменьшено на 19,6%, увеличена рождаемость на 3,7%, снизилось число аборт на 9,9%, повысилось число женщин, использующих эффективные методы контрацепции на 69,7%

Апробация результатов исследования и публикации.

Основные положения диссертации доложены на Российском научном форуме «Охрана здоровья матери и ребенка» (Москва, 2005), Республиканских научных форумах «Мать и дитя» (2005, 2006), Кубанских съездах акушеров-гинекологов (2002, 2003, 2004), международной конференции «Иммунология репродукции: теоретические и клинические аспекты» (2007), Международной конференции «Лечебные аспекты современной гормональной контрацепции» (2002), съездах акушеров-гинекологов Северного Кавказа (1994, 1998) и Европейских конгрессах по контрацепции (Прага, 1998, Любляна, 2000, Стамбул, 2006),

Результаты исследования изложены в 41 печатной работе, включая 11 работ в журналах, рекомендуемых ВАК РФ; методическом пособии для врачей «Алгоритм назначения гормональных контрацептивов» (краевой департамент здравоохранения), монографии «Репродуктивное здоровье жительниц Краснодарского края пути его улучшения» (2007)

Внедрение результатов исследования.

Результаты внедрены в работу Департамента здравоохранения Краснодарского края (отдела помощи матерям и детям), Краевой клинической больницы №1, Краевого Перинатального центра, Краевого центра планирования семьи, городской многопрофильной больницы №2 Краснодара, а также в женские консультации, стационары акушерско-гинекологического профиля Краснодара и Краснодарского края. Разработанный комплекс применяется в работе эндокринологов, неврологов, занимающихся проблемами репродуктивного здоровья. Полученные данные используются в учебном процессе на кафедре ФПК и ППС КГМУ для обучения врачей акушеров-гинекологов, врачей общей практики, клинических интернов и ординаторов, а также на кафедре акушерства, гинекологии и перинатологии КГМУ

Разработана, апробирована и внедрена в учебный процесс кафедр акушерства и гинекологии КГМУ программа краткосрочного обучения по актуальным вопросам репродуктологии, включающая вопросы системного подхода, ведения пациенток с нарушениями в различные возрастные периоды, а также бесплодия и невынашивания беременности

Структура и объем диссертации.

Диссертация состоит из введения, аналитического обзора литературы, описания программы, материалов и методов исследования, четырех глав материалов собственных исследований, обоснования и оценки эффективности проведенных мероприятий, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа изложена на 403 страницах машинописного текста, включает 82 таблицы и 73 рисунка. Перечень литературы содержит 428 источников: 239 на русском и 189 на иностранных языках.

Содержание работы.

Программа, материалы и методы исследования. В соответствии с поставленной целью и задачами нами были определены основные методологические направления исследования, а с учетом многофакторности исследования оценка внедрения проведена на трех этапах выполнения работы.

Методология первого этапа исследования – выяснение причин, влияющих на репродуктивную систему и формирование репродуктивного здоровья жительниц Краснодарского края на основании анализа демографической ситуации, состояния воспроизводства и уровня гинекологической заболеваемости на исследуемой территории, определения факторов среды обитания, влияющих на становление и функционирование репродуктивной системы и определяющих состояние репродуктивного здоровья и репродуктивного поведения различных возрастных групп женского населения с использованием ретроспективного и проспективного анализа историй болезни, интервьюирования жительниц края по специально разработанным анкетам, определения гормонального гомеостаза здоровых и больных женщин.

Второй этап – изучение причин, влияющих на формирование репродуктивной системы у женщин различных возрастных групп, особенностей метаболизма, состояния менструальной функции, гормональных и иммунологических характеристик организма в различных возрастных группах исследования (2036 женщины) и их взаимовлияние друг на друга.

Методология третьего этапа исследования – разработка и внедрение комплексной программы оздоровления пациенток с нарушениями репродуктивного здоровья с оценкой эффективности воздействия разработанного и внедренного с учетом некоторых новых подходов к прогнозированию нарушений в репродуктивной системе диагностического и лечебного алгоритма нормализации функционирования репродуктивной системы.

Работа проводилась в лечебно-диагностических и лечебно-профилактических учреждениях г. Краснодара и Краснодарского края гинекологические и родовспомогательные стационары, женские консультации, краевой центр планирования семьи и репродукции.

На этапах исследования были изучены особенности демографической ситуации в крае в сравнении с общероссийскими и показателями ЮФО. С этой

целью были использованы отчетные формы официальной статистики по г. Краснодару, Краснодарскому краю. Для оценки климатогеографических и агроэкологических факторов были использованы ежегодные доклады о состоянии природопользования и окружающей среды Краснодарского края с оценкой пестицидной нагрузки, воздействия агрохимфакторов и отраслей экономики на окружающую среду, а также данные проведенного эксперимента. Эти сведения легли в основу эксперимента – определения роли конкретных токсинов в снижении фертильности повреждающих физико-химических факторов и пестицидов, вводимых белым беспородным самкам крыс для последующей морфологической оценки ткани яичника, матки, гипоталамуса и количественной фотометрической оценки суммарных нуклеиновых кислот. Изучение репродуктивного здоровья в подростковом, репродуктивном и перименопаузальном возрастах проводилось по отработанной математической модели отчетов территориальных перинатальных центров, главных специалистов краевого департамента здравоохранения по специальным формам. Проведен ретроспективный и проспективный анализ 4983 историй болезни, с выборкой и тщательным анализом 968 историй для определения факторов, влияющих на репродуктивное здоровье. Проведен многофакторный анализ абортос по территориям Краснодарского края. Методом анонимного опроса проведено анкетирование 1400 женщин репродуктивного и перименопаузального периодов с выборкой для статистического анализа и определения хронологического возраста возникновения нарушений в регуляторных механизмах репродуктивной системы, предшествующих периоду менопаузы (969 анкет) и анкетирование 500 женщин, работающих в контакте с агрохимфакторами, проживающих в зонах с различной интенсивностью их использования. Каждая из опрошенных отвечала на 58 вопросов, с четырьмя вариантами ответов «да», «нет», «иногда», «редко». Определены психологические аспекты болезней репродуктивной системы в подростковом, репродуктивном и перименопаузальном возрасте.

Изучалось состояние соматического и репродуктивного здоровья (РЗ), выяснялось влияние на его функционирование репродуктивного и контрацептивного анамнеза, гинекологической заболеваемости. Осмотрено 2036 женщин различного возраста за период с 2003 по 2007 гг., которым проведено комплексное клинико-лабораторное исследование, включающее определение биохимических показателей (печеночные пробы, липидный спектр крови) с использованием биохимического анализатора Cobas Integra, («Roche», Швейцария), состояние свертывающей системы (фибриноген, антитромбин – III, тромбоциты, факторы свертывания крови II, V и VII, метилентетрагидрофолатредуктазы) с помощью коагулометрического анализатора КС 10А «Amelung-Coagulometer» (Германия), гормоны гипофиза (ЛГ, ФСГ, пролактин, АКТГ, СТГ) и тестостерон, кортизол, 17-ОН, ДГЭС, эстрадиол, прогестерон (гормональный анализатор Cobas Core II («Roche», Швейцария) и тест-систем иммунохемилюминисценции «IMMULITE», а также уровень глюкозы, С-пептида, гликированного гемоглобина, инсулина

Определялись иммунологические показатели CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD19+, CD95+, процентное и абсолютное содержание лейкоцитов и лимфоцитов методом прямой реакции иммунофлуоресценции с мечеными ФИТЦ мышинными моноклональными антителами фирмы Weston Dickinson (США) с регистрацией результатов на проточном цитофлуориметре Weston Dickinson, интерлейкины-1 β и -4 (твердофазным иммуноферментным методом с использованием методик Caltag Laboratories, USA), а также лептин (при помощи набора для иммуносорбентного анализа с ферментной меткой) Для оценки бактерицидного состояния крови определяли уровень миелопероксидазы, катионных белков и щелочной фосфатазы в периферической крови. Анализы проведены у 116 здоровых женщин и 258 с нарушениями менструальной функции и повышением веса (до и после лечения). Определен гормональный гомеостаз женщин (1929) разновозрастных групп на территории края.

На третьем этапе разработана и внедрена комплексная программа обследования, включающая определение в динамике показателей, информативных для оценки эффективности предложенной терапии пролактин, тестостерон, 17-ОП и белок ожирения лептин. Контроль эффективности предложенной терапии, которая проводилась путем определения цитохимических показателей (решение о выдаче патента на изобретение заявка № 2006113715/14 (014907) от 21 04 2006) до начала лечения и после его окончания (444 исследования), иммунологических, гормональных, биохимических показателей (516 исследований по каждой позиции – всего 1548 протоколов гормональных, иммунологических и биохимических исследований) Ультразвуковое сканирование на аппарате Toshiba SAL35A (Япония) и Phillips (Япония) с цветным доплером Исследования психологического статуса проводились по методике многостороннего изучения самооотношения (МИС), использовался структурированный опросник ЛЮБИ, методика дифференциальной диагностики депрессивных состояний Зунге (в адаптации Т И Балашовой) и анонимные анкеты

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием пакета Microsoft Excel 2000 Результаты исследований были обработаны методом вариационной статистики с определением критерия Фишера (F) для оценки непараметрических показателей групп малых выборок и критерием Стьюдента (t) для независимых групп в программе «Biostatistics 4 03» Во всех случаях определялись среднее арифметическое, средняя ошибка среднего арифметического, стандартная ошибка среднего

Результаты исследования и их обсуждение.

Анализ демографической ситуации в крае и ее составляющих.

Анализ демографической ситуации в Краснодарском крае выявил, что в последние два десятилетия отмечен не только низкий уровень рождаемости, но также и отказ от планируемого количества детей (66,7%) и невозможности их

рождения при наличии гинекологической патологии (27,8%), зачастую в сочетании с экстрагенитальной (5,5%)

Таблица 1

Численность и структура населения Краснодарского края, тыс

Показатель	1998 г	1999 г	2000 г	2001 г	2002 г	2003 г	2004 г	2005 г
Численность населения	5015	5009,9	5006,7	4998,7	4987,6	5119,9	5106,3	5100,3
Численность мужского населения	2341,4	2338,6	2336,5	2330,9	2323,9	2380,2	2372,8	2368,2
Численность женского населения	2673,7	2671,3	2670,2	2667,8	2663,7	2739,7	2733,5	2732
Численность детского населения								
0 - 14 лет	996,4	961,5	927,7	896,4	863,2	832,2	804,6	785,3
15-17 лет	225,1	233,3	242	245,4	246,1	262,6	258,3	244,5
Средний возраст, лет								
оба пола	37,6	37,8	38	38,2	38,4	38,5	38,6	38,8
мужчины	34,9	35,2	35,4	35,6	35,8	36	36,1	36,3
женщины	39,9	40,1	40,3	40,5	40,7	40,6	40,8	41
Коэффициент старости	19,2	19,9	20,5	20,9	21	20,7	19,9	19,4
Коэффициент старения	0,24	0,25	0,26	0,26	0,27	0,26	0,25	0,24

Население Краснодарского края составляет более 5 миллионов человек с небольшими колебаниями в течение последних 5 лет (табл. 1) Численность женского населения за этот период возросла на 40 тыс., а число подростков увеличилось на 2,5 тыс. при сокращении детского населения (0-14 лет) на 142,4 тыс. (!) Средний возраст населения обоего пола увеличивается с незначительной тенденцией к снижению коэффициента старения и коэффициента старости среди жителей края, что, вероятно, связано с увеличением численности подростков и женского населения. Однако имеющаяся тенденция снижения численности детей приведет в ближайшее время к снижению репродуктивного потенциала на территории Краснодарского края.

Демографическая ситуация, названная «русский крест» (смертность выше рождаемости), была выявлена на территории Краснодарского края раньше, чем в РФ, - еще в 1990 году (рис. 1).

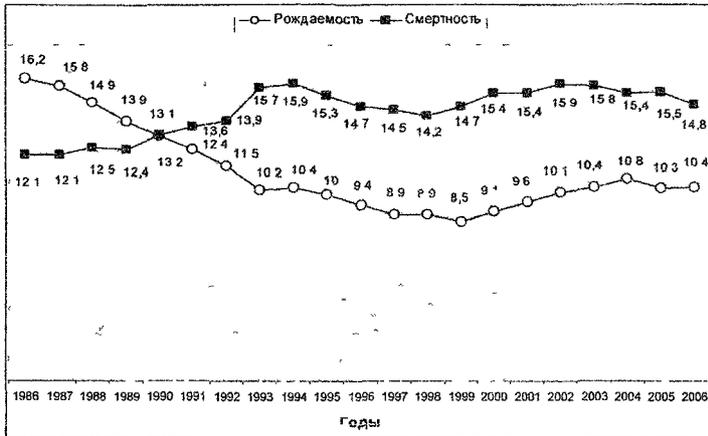


Рис. 1 Динамика рождаемости и смертности в крае в 1986-2006 гг

Выявление ранних форм заболеваний снизилось за годы экономической нестабильности, а продолжительность «долговременной» адаптации к вновь создаваемым условиям жизни составляет не менее 10 лет. Таким образом, кризис 1995-1998 годов еще реализует себя среди населения, что может привести к увеличению частоты выявления запущенных форм различных заболеваний, в том числе и гинекологической патологии.

Краснодарский край вошел в число 19 субъектов Российской Федерации, рекомендованных для участия в «пилотном» проекте, направленном на повышение качества оказания медицинских услуг в здравоохранении, что, в совокупности с мерами по стимулированию рождаемости, должно положительно отразиться на финансировании и повышении материально-технической базы здравоохранения в целом, акушерско-гинекологической службы края и стать основой медицинского «вклада» в рождаемость.

В Краснодарском крае, несмотря на положительную тенденцию в естественном приросте, он остается отрицательным (рис. 1) от -6,3 в 2000 до -4,4 в 2006 г. Если в 1994 году рождаемость составляла 10,4 при смертности 15,9, то понадобилось 12 лет, чтобы выйти вновь на показатели рождаемости 10,4 (2006 г.) при снижении смертности до 14,8. В течение последних 3-х лет (2004-2006 гг.) остается стабильным число женщин фертильного возраста в процентах к общему числу женщин (26,7%) и число женского населения к общему числу (53,5%). Таким образом, демографические показатели в крае характеризуются отрицательным приростом населения, но сохраненным вплоть до 2007 года репродуктивным потенциалом – последним резервом до 2015 года.

Средний возраст матерей по краю за четыре года (2002-2005 гг.) увеличился с 25,9 до 26,3 лет среди городских жителей с 26,6 до 27,0 лет, а среди сельских – с 25,2 до 25,6 лет, выше, чем в России, на 7,3%, и эта

тенденция сохраняется (средний возраст первородящих за 3 месяца 2007 г - 26,5 лет).

Анализ численности женщин фертильного возраста по данным 2006 года показал, что количество женского населения 20-24 лет (21442 женщины) и 45-49 лет (21502) равнозначно и является максимальным среди всех возрастных групп, в отличие от снижения их числа в возрасте от 25 до 39 лет (25-29 лет – 19434, 30-34 - 18151, 35-39 - 16840) – наиболее важно в реализации приоритетных национальных проектов. На смену лидирующему по числу женщины возрасту 20-24 года приходит возраст 15-19 лет (19819 женщин) с числом женщин, равным возрасту 25-29 лет. Таким образом, уменьшение числа женщин репродуктивного возраста приведет к снижению рождаемости. Согласно математическим расчетам, с учетом среднего возраста матерей по краю, в ближайшие 5-10 лет в крае ежегодно не будут рождены 2500 детей. Повышение репродуктивного потенциала – задача здравоохранения.

Инфертильность является важным качественным и количественным показателем функционирования репродуктивной системы. Частота бесплодных браков в Краснодарском крае, как и в целом по России, превышает 15%, что, по данным ВОЗ, является критическим уровнем. В Краснодарском крае за период с 2002 года по 2006 год частота женского бесплодия из расчета на 100 тыс неуклонно растет: 2002 - 370,05, 2003 – 341,73, 2004 – 315,59, 2005 – 379,99, что раньше было ниже, чем по РФ: 405,7 – 395,7 – 407,0, но уже в 2005 г превысило республиканский показатель (369,9).

Аборт остается основным средством регулирования рождаемости во всех возрастных группах. Частота абортот в крае коррелирует с показателями по РФ. Среди сделавших аборт 83,7% женщин заявили, что они не хотели и не могли себе позволить родить ребенка. Репродуктивное поведение является составной частью репродуктивного здоровья. По нашим данным дебют сексуальных отношений в крае приходится на возраст $17,2 \pm 1,3$ года. Наступившая беременность у 87,9% заканчивается ее прерыванием, что ведет к увеличению частоты воспалительных заболеваний в этот возрастной отрезок на 12,3% и нарушений менструального цикла – на 5,9%.

В 2006 году удельный вес абортот в возрасте до 14 лет по краю незначительно снизился и составил 0,07%, что выше, чем по РФ - 0,06%, в возрасте 14-18 лет - 9,2%, при российских 9,9%. Концентрация проводимых подростками абортот происходит в городах (Краснодар, Новороссийск, Сочи), т.е. крупных учебных центрах. В возрасте репродукции частота абортот повышается на 15,7% (18-35 лет) и на 2,3% в возрасте 35-45 лет, со снижением их количества в возрасте 40-45 лет. Для последнего характерны неучтенные абортот: при якобы ДМК до 7,1% в соскобах обнаруживается хориальный эндометрий.

Остается открытым вопрос о врожденных пороках развития. Частота их растет: если в 2000 году этот показатель составлял 513,3 на 100 000 детей, то в 2003 году уже 703,3 на 100 000 детей, а в 2004-2006 гг показатели увеличились еще на 21,3%. По ЮФО этот показатель за те же годы вырос с 879,7 до 1048,5.

на 100 000 детей. Не исключено, что определенная роль в этом принадлежит воздействию агроэкологических факторов.

Анализ материнской смертности показал, что основными ее причинами являются экстрагенитальная патология и сепсис во втором и третьем триместрах беременности. Если связи материнской смертности от экстрагенитальных заболеваний с зонами более интенсивного использования агрохимфакторов не выявлены, то сепсис как причина материнской смертности, наоборот, диагностирован только в территориях с высоким уровнем использования пестицидов (рисосеющие территории и районы возделывания винограда), выявлена прямая коррелятивная связь уровня пестицидной нагрузки и показателей материнской смертности вообще ($r = 0,5$) и от сепсиса, в частности ($r = 5,0$).

Климатогеографические и агроэкологические особенности Кубани.

Согласно мировой статистике, 80% болезней человека являются следствием экологической напряженности. Сложность экологической обстановки, особенно в городах, и экономическая ситуация обуславливают наблюдающееся сокращение численности местного населения при увеличении миграционного прироста, который за последнее время составляет в крае за год более 15000 человек. Мы выделяем две основные причины, неблагоприятно влияющие на демографию: усиление антропогенного воздействия на среду обитания, загрязнение продукции различными поллютантами и социальные условия проживания. На территории края функционирует ряд достаточно крупных промышленных предприятий, особое место среди них занимает Белореченский химкомбинат, морские порты, транспортные системы, животноводческие и агропромышленные комплексы, выбросы которых в атмосферный воздух и сбросы на поверхность почвы и водоемы оказывают неблагоприятное воздействие на здоровье человека. Наибольшую опасность представляют захоронения пестицидов (ст. Варениковская). В ряде работ по влиянию экологических факторов на среду обитания и здоровье человека в Краснодарском крае (Белюченко И.С., 2005) показано, что загрязнение атмосферы приводит к снижению иммунных функций, повышению частоты гинекологической патологии, обострению сердечно-сосудистых заболеваний, повышению частоты заболеваний дыхательной системы, а также развитию анемий, онкозаболеваний, заболеваний желудочно-кишечного тракта и печени. Бесконтрольное внесение минеральных удобрений и пестицидов, необоснованные системы обработки почвы привели к чрезмерному накоплению в почве, воде, продуктах питания нитратов, солей тяжелых металлов, пестицидов (среднегодовая скорость накопления свинца доходит до 0,02 мг/кг, меди – до 0,01, кадмия – до 0,002 с постоянной аккумуляцией, ДДТ обнаружен в 97% почвенных образцов, в 95% водных образцов р. Кубань обнаружено высокое содержание фенолов, много марганца, железа, нефтепродуктов,

широко представлены пестициды – ГХБ и ДДТ обнаружены практически во всех пробах – 100 и 99,5% соответственно, а ГХЦГ – в 71% проб)

Социологические исследования, проведенные нами, показали, что отрицательную роль в формировании общего здоровья играет недостаточный по продолжительности сон (32,7% работниц сельской местности и 29,6% работающих городских женщин спят менее 5 часов) Особое место в сельском труде занимает вынужденная поза (до 60%), что приводит к нарушению кровообращения, особенно в нижней половине туловища Методом интервью выявлено, что в зонах с более высоким уровнем воздействия агроэкологических факторов хорошее самочувствие на работе имеют 19,42%, а в зонах с меньшим воздействием – 27,01% Остальные оценивали свое состояние как удовлетворительное и плохое, причем плохо себя чувствовали 8,75% в зонах с большим влиянием агроэкологических факторов и 1,94% - с меньшим Выявлена прямая корреляционная зависимость между показателями заболеваний в группах, имеющих и не имеющих контакт с агроэкологическими факторами Регистрируемая пестицидная нагрузка (в конце прошлого столетия она составляла по краю 8,9 кг/га, а в настоящее время снизилась до 1,82 кг/га, что выше Российских в 4 раза, содержание ДДТ превышает ПДК в 1,5-1,57 раза) имеет прямую связь с гинекологической заболеваемостью с временной утратой грудоспособности коэффициент корреляции равен $r=0,989$, $p<0,001$, а уравнение регрессии имеет вид $y=2,45+0,09x$, где y – число случаев, x – пестицидная нагрузка (Федорович О К, 1991)

В проведенном нами эксперименте на животных (1992) оценивалось токсическое воздействие комплекса агроэкологических факторов по изменению массы животных и показателям системы крови. При двукратном введении пестицида отмечалось более выраженное снижение показателей красной крови, миелопероксидазы, нуклеиновых кислот Нарушения цикла по типу анэструса развивались при любой комбинации вредных факторов, но чаще (до 80%) при сочетанном воздействии аммиака, температуры и двукратного введения пестицида Последовательное применение комплекса физико-химических факторов и пестицида индуцировало явления выраженной гипофункции яичников, подтверждаемое снижением содержания нуклеиновых кислот, атрофией эндометрия Гистологическое исследование тканей яичника выявило уменьшение числа созреваемых ($7,2\pm 0,3$ отн ед. до $3,2\pm 0,07$ отн ед., $p<0,05$) и примордиальных фолликулов (с $6,2\pm 0,2$ отн ед. до $2,8\pm 0,08$ отн ед., $p<0,05$), что подтверждает цитотоксическое воздействие на клетку комплекса неблагоприятных факторов. Цитофотометрически определялось уменьшение содержания суммарных нуклеиновых кислот в текальной ткани (с $169,5\pm 5,7$ отн ед. до $105,5\pm 3,5$ отн ед., $p<0,05$), в гранулезе (с $610,5\pm 22,1$ отн ед. до $377,2\pm 14,4$ отн ед., $p<0,05$) В эндометрии выявлено склерозирование функционального слоя, отсутствие маточных крипт, атрофия покровного эпителия, снижение интенсивности окрашивания нуклеиновых кислот, уменьшение их количества ($236,8\pm 6,8$ отн ед. против $110,5\pm 4,8$ отн ед., $p<0,05$) Морфологическая характеристика генеративных элементов яичников

подопытных крыс имеет выраженную закономерность уменьшение количества желтых тел при воздействии аммиака, температуры при двукратном введении пестицида до $1,6 \pm 0,05$ отн ед по сравнению с $3,5 \pm 0,1$ отн ед в контроле, появление кист, увеличение числа атретических фолликулов – с $2,4 \pm 0,08$ отн ед в контроле до $5,7 \pm 0,1$ отн ед при действии неблагоприятных факторов, что доказывает отрицательное их воздействие на живой организм

В крае растет частота гинекологической заболеваемости и, хотя структура заболеваемости соответствует таковой по РФ и в целом соответствует ЮФО, отмечается повышение частоты бесплодия за 5 лет на 2,6% - 5,8%, всего за пять лет частота бесплодия увеличилась на 8,3%. Проведенный нами анализ выявил, что по экспертным данным частота расстройств менструации в 2006 г составила 1786,3, что выше показателей по стране на 0,5% и выше, чем представленные официальной статистикой показатели за 2005 г на 53,7%. Основой для возникновения нарушений менструаций в возрасте репродукции являются нарушения в более юном возрасте среди 15-17-летних они имеют четко просматриваемую тенденцию к увеличению с 901,61 в 1995 г до 2849 в 2000 г (на 68,3%) с последующим увеличением по краю – от 2930 в 2001 году до 4554,5 в 2004; в 12-14 лет соответственно со 168 до 554.

Психологические особенности личности, их взаимосвязь с репродуктивной системой.

Анкетирование обследуемых до 18 лет выявило, что среди молодежи произошла трансформация представлений о семейной жизни, расшатываются поведенческие нормы в семье, имеется неудовлетворенность эмоционально-психологическим семейным климатом. Это обусловлено не только взаимоотношениями с окружающими обследованных девочек и девушек, но, в первую очередь, сниженной самооценкой. Снижение последней было обусловлено имевшими место «косметическими» проблемами – наличием угревой сыпи, жирных волос и т.д., которые являются проявлением нарушений в репродуктивной системе, а также запоздалое, по их мнению, появление вторичных половых признаков. Во второй, контрольной группе (без нарушения цикличности менструаций) самооценка была выше. Девочки этой группы чувствовали свое превосходство перед сверстницами, обусловленное, в первую очередь, отсутствием косметических дефектов.

При оценке психологической составляющей нарушений репродукции у женщин репродуктивного возраста выявлены достоверные различия по всем параметрам самооценки между группами ($p < 0,05$), кроме показателя «самопривязанности». Сравнение по шкале «закрытость-открытость» продемонстрировало большую честность в ответах бесплодных женщин. Шкала «самоуверенность» показала, что женщины, имеющие детей, более высокого мнения о себе по сравнению с бесплодными. Шкала «саморуководство», характеризующая locus контроля, свидетельствовала о наличии внутреннего локуса контроля у женщин, имеющих детей, и внешнего локуса контроля у

бесплодных женщин, которые стремятся причины достижений и неудач видеть во внешних обстоятельствах, окружающих людей, судьбе и неспособны искать причины в самих себе

При исследовании психологического статуса женщин в перименопаузальном возрасте все пациентки предъявляли жалобы на снижение настроения повышенной раздражительность беспокоила 55% женщин, плаксивость – 35%, утомляемость, слабость – 80%, плохой ночной сон – 75%, снижение памяти и внимания – 60%, апатия – 30%, недовольство собственным внешним видом (лицом, фигурой) – 90% пациенток

Факторы, негативно влияющие на репродуктивное здоровье жительниц края.

При анализе историй болезни и анкет с целью определения составляющих, влияющих на репродуктивное здоровье, нами выявлено женщины с нарушениями в системе репродукции в 78,8% испытывали состояния внутриутробной гипоксии и гипоксии в родах и послеродовом периоде ($p < 0,01$) У них с возрастом увеличивалась частота не только экстрагенитальной патологии (до 18 лет – 27,4%, 18-45 лет – 36,7%, 46 лет и старше – 52,9%), ($p < 0,05$), но и гинекологической заболеваемости в группе до 18 лет – 13,2%, 18-45 лет – 49,7%, 46 лет и старше – 68,7%, ($p < 0,05$) Число гинекологических диагнозов на 1 пациентку с возрастом увеличивалось от 0,56 (репродуктивный период) до 1,27 (менопаузальный) ($p < 0,01$). Чаще гинекологическим болезням сопутствовали заболевания желудочно-кишечного тракта и печени (до 18 лет – 19,6%, 18-35 лет – 41,9%, 36-45 лет – 50,2%, 46 лет и старше – 74,3%), частота которых с возрастом увеличивалась ($p < 0,05$) На втором и третьем местах - заболевания сердечно-сосудистой системы (до 18 лет – 3,1%, 18-45 лет – 46,5%, 46 лет и старше – 67,2%) и эндокринная патология (до 18 лет 2,9%, 18-45 лет – 16,7%, 46 лет и старше – 23,4%), что может быть обусловлено вредным воздействием среды обитания, в том числе и агроэкологическими факторами. Причем в зонах проживания с повышенным уровнем пестицидной нагрузки показатели экстрагенитальной патологии были достоверно выше ($p < 0,05$) В группах обследования аллергия выявлена у 30%, что подтверждает данные о высоком уровне у этих пациентов атопических заболеваний, которые способствуют снижению противовирусной и противомикробной защиты и способствуют развитию ОРВИ Практически у 80% установлен олягощенный гинекологический анамнез При анализе нами выявлена роль хронических воспалений матки и придатков в генезе гинекологической патологии По нашим данным, частота воспалительных процессов у этих больных доходит до 70%, литературные источники указывают на 10-37%. Нами получена достоверная разница ($p < 0,05$) увеличения частоты воспалительных процессов у женщин с сочетанной гинекологической

патологией. Также получена достоверная разница о поздних менархе, нарушении процессов деторождения у женщин с миомами матки ($p < 0,05$)

Отсутствие контрацептивного анамнеза отмечено практически у всех женщин в возрасте после 40 лет. Доля использовавших гормональные методы составляет от числа обследованных до 1,3%, выше процент использования ВМК – до 10,2%. Соответственно, в группах обследования выявлены высокие показатели частоты произведенных аборт (практически 100%) в группе до 18 лет аборты не производились, в возрасте 18-35 лет 98% женщины и в группе 36-45 лет 100% делали от двух и более абортов. А в возрасте 46 лет и старше у 27% было произведено 5 и более абортов.

В связи с тем, что изменения в репродуктивной системе, характерные для возраста перименопаузы (45-49 лет), могут встретиться раньше, прогнозирование этого срока возможно при определении истощения яичникового резерва ($37,2 \pm 1,2$ года). Нами выявлено, что частота предъявляемых жалоб в возрасте 30-34 года коррелирует с частотой жалоб в возрасте 45-49 лет при отсутствии достоверных отличий. А частота жалоб в возрасте 35-39 и 40-44 года достоверно ниже ($p < 0,05$), чем в 30-34 и 45-49 лет и в возрасте до 30 лет. Мы исследовали возрастные границы появления вегетососудистых, обменно-эндокринных, урогенитальных жалоб. В результате анализа оказалось, что вегето-сосудистые симптомы, которые реализуются к периоду перименопаузы в приливы, появляются гораздо раньше. Выявление их в возрасте ранней репродукции способствует определению групп риска по возникновению осложнений в периоде постменопаузы. Мы разделяем мнение некоторых исследователей и считаем, что имеющийся яичниковый резерв представляет собой более важную доминанту для фертильности, чем хронологический возраст. Выявленные нами нарушения сна встречались достаточно часто: 1,03% в возрасте до 18 лет, 12,87% в возрасте репродукции и 32,61% в менопаузальном периоде страдали инсомнией постоянно, а 2,9% - 41,59% - 54,35% - периодически. При этом нарушается циркадность выработки гормонов, в частности пролактина. Нами выявлена высокая частота урогенитальных расстройств в возрасте репродукции (до 70%), которые можно рассматривать как маркеры гормональных нарушений. Частота вегетососудистых нарушений повышалась с возрастом: в группе до 18 лет она составила 5,6%, 18-35 лет – 15,4%, 36-45 лет – 37,8%, а в 46 лет и старше – 71,3%.

На основании обработки 1929 протоколов гормональных исследований женщин разновозрастных групп, проживающих на территории края, составлена карта гормонального гомеостаза.

На втором этапе исследования проведен анализ причин, влияющих на становление и функционирование репродуктивной системы у женщин в различные возрастные периоды. Исследования проведены у 374 пациенток, различающихся по возрасту, массе тела и состоянию менструальной функции (МФ). Нами выделено 4 возрастные группы: до 18 лет, 18-35 лет, 36-45 лет и 46 лет и старше. В каждом возрасте выделено 4 клинические группы: контрольная,

с нормальным весом и регулярным менструальным циклом (МЦ), с нормальным весом и нарушениями МЦ, повышенной массой тела и нормальным МЦ и с повышенным весом и нарушениями МЦ. Проведен анализ антропометрических данных: определение индекса массы тела (ИМТ) позволило определить степень ожирения, а окружность талии (ОТ) и окружность бедер (ОБ) – тип ожирения. При анализе данных ИМТ выявлено, что имеется достоверная разница в возрастных группах между контрольными группами и группами сравнения ($p < 0,05$) в контрольной группе он варьировал в зависимости от возраста от $18,71 \pm 1,56$ кг/м² до $23,485 \pm 0,79$ кг/м², при нормальном весе и нарушениях МЦ – от $21,0 \pm 1,99$ кг/м² до $24,3 \pm 1,07$ кг/м², при повышенной массе тела и нормальном МЦ – от $28,58 \pm 3,14$ кг/м² до $33,5$ кг/м², при ожирении и нарушениях МЦ – от $30,86 \pm 3,8$ кг/м² до $31,58 \pm 5,51$ кг/м², при анализе отношения ОТ к ОБ достоверной разницы между группами не выявлено.

Выявлена достоверная разница в окружности лучезапястного сустава между группами, имеющими нормальный вес и ожирение ($p < 0,05$), более высокими показателями окружности лучезапястного сустава были в группе с повышенным весом и нарушениями МЦ от $16,5 \pm 0,5$ до $17,0 \pm 1,13$ см.

При анализе массы тела при рождении оказалось, что в возрасте до 18 лет имеется достоверная разница между контрольной и группой с нарушениями МЦ, но нормальным весом, и между последней и группой с повышенной массой тела и нарушениями МЦ ($p < 0,05$), а также в группе старше 46 лет между контрольной, с повышенной массой и нормальным весом и нарушениями МЦ в сравнении с женщинами с повышенной массой тела и нарушениями МЦ различного генеза ($p < 0,05$). При анализе внутри групп достоверная разница выявлена только в группе с нормальной массой тела и нарушениями МЦ ($p < 0,05$), за исключением сравнения между возрастными до 18 и 36-45 лет. При анализе веса при рождении выявлено, что дети с массой более 4000 г чаще встречались в группе с нарушением МЦ, а маловесные – в группах с повышенной массой тела ($p < 0,05$). Возраст наступления менархе во всех группах находился в пределах возрастной нормы с тенденцией к его повышению в группе до 18 лет с нарушениями МЦ. В группе с повышенной массой тела и нарушением МЦ число обследованных с поздним менархе было достоверно выше ($p < 0,05$).

Возраст менархе достоверно отличался между группами с нормальной массой тела и с ожирением и между возрастными группами у достигших 35 лет он был $14,6 \pm 1,1$ лет, а в более старшем возрасте (46 лет и старше) – $12,2 \pm 1,3$ года ($p < 0,05$). В группе с повышенной массой тела и нарушениями МЦ число обследованных с поздним менархе было достоверно выше ($p < 0,05$).

Состояние при рождении в контрольных группах оценивалось анamnестически как удовлетворительное, а в группе с нарушениями МЦ и нормальным весом от 32,1% до 50% закричали после родов не сразу; в группе с повышенной массой тела и нормальным МЦ таких было от 28% до 71,4%, соответственно, в группе с повышенной массой тела и нарушением МЦ – от

21,4% до 58,3% Таким образом, гипоксия в родах и неонатальном периоде способствует повышению массы тела и вторично, нарушению менструальной функции

Частота ОРВИ была достоверно выше у женщин с повышенной массой тела в возрасте старше 35 лет.

Анализ экстрагенитальной заболеваемости обследуемых выявил частота ее увеличивается в группе до 18 лет с повышенной массой тела и нарушением МЦ у 32,1%, с повышенной массой тела и регулярным МЦ - у 16,0%, в группе с нормальным весом и нарушением МЦ частота эндокринной патологии составила 10,7%, а в группе контроля - 8,0%. Сходная тенденция выявлена в группе 18-35 лет. В группах старше 35 лет более распространенной оказалась эндокринная патология в группе с нарушениями МЦ и нормальным весом 36-45 лет - 31,3% и 46 лет и старше - 40%. При этом в группах с повышенной массой тела частота эндокринной патологии составила от 7% до 11%. Как и в популяции, в группах исследования выявлена высокая частота заболеваний желудочно-кишечного тракта и печени (до 18 лет 14,3%, 18-35 лет 29,8%, 36-45 лет - 37,4%, в группе 46 лет и старше - более 50%). Заболевания дыхательной системы выявлены по возрастным группам у 8,45% - 15,4% - 26,2% - 57,9%, а нервной у 6,3% - 17,45% - 36,45% - 34,4%. Эндокринная патология в возрасте до 18 лет выявлена у 16,7%, 18-35 - 14,9%, 36-45 - 17,9%, 46 и старше - 20,0%. Заболевания сердечно-сосудистой системы, соответственно у 2,8% - 6,7% - 27,5% - 38,95%. Выявлена высокая частота остеохондроза и сколиоза (18-35 лет - 11,5%, 36-45 лет - 17,3%, 46 лет и старше - 37,6%), что можно рассматривать как следствие возможных изменений минеральной плотности костей. Частота экстрагенитальной патологии имеет тенденцию к увеличению с возрастом, более выраженную среди женщин с различными нарушениями МЦ.

Из инфекций чаще указывали на ОРВИ, перенесенные чаще двух раз в год (58%), на втором месте ветряная оспа (57%), на третьем корь (46%) и коревая краснуха (40%). Однако в группах до 36 лет идет увеличение заболеваемости ветряной оспой, следовательно, необходим комплекс мероприятий по снижению этой «детской» инфекции. Особое место в решении этого вопроса отводится как возрасту наступления первой менструации, так и возрасту первых гормональных «всплесков» (от 6-7 до 15 лет, с учетом внутриутробного периода развития).

Мы уделили особое внимание при сборе анамнеза хронологическому возрасту возникновения вторичных половых признаков и их последовательности. Андроген-зависимый дебют чаще отмечен в группах с различными нарушениями МЦ. Показано, что дебют гиперандрогении в пубертате ведет к нарушениям в репродуктивной системе и склонности к формированию поликистозных яичников (ПКЯ). Определение эстроген или андроген-зависимого дебюта будет способствовать выявлению групп риска по возникновению различных нарушений МЦ, в частности, и репродуктивной системы в целом в подростковом возрасте.

В контрольной группе менструации установились практически сразу, а в группах сравнения у 33%-67% не установились до начала исследования. Обильные менструации до 18 лет были у 26,9%, 18-35 – 46,1%, 36-45 – 42,6% - 46 лет и старше – 33%, скудные у 6,1% -8,0% -0% - 5,0% и болезненные у 22,5% -27,8% - 37,3% - 48,85%.

Проведенный в различающихся по возрасту группах анализ гормонального гомеостаза показал, что уровень ТТГ (мМЕ/л) до 18 лет равен $1,73 \pm 0,02$, 18-35 – $1,93 \pm 0,006$, 36-45 – $2,01 \pm 0,05$, 46 лет и старше $2,1 \pm 0,03$ (табл 2) Выявлены достоверные различия в группе контроля между возрастными показателями уровня ТТГ ($p < 0,05$), такая же достоверная разница выявлена между группой контроля и группой с нормальным весом и нарушением МЦ до 18 лет, а также в этом возрасте между пациентками с нарушением МЦ и нормальным весом и пациентками с повышенной массой тела с нормальной и нарушенной МФ. Во второй клинической группе (нормальный вес и нарушение МЦ) имеется достоверная разница ($p < 0,05$) между пациентками до 18 лет и обследованными женщинами старшего возраста (18-35, 36-45 и 46 лет и старше). В возрасте 18-35 лет достоверная разница выявлена между группой контроля и группой с повышенной массой тела и нарушением МЦ ($p < 0,05$), а также между группами с нарушением МЦ и нормальной массой тела и повышенной массой тела без нарушения МЦ и женщинами с повышенным весом и нарушением МЦ ($p < 0,05$), что указывает на тот факт, что уровень ТТГ зависит не только от стабильности МФ, но и от веса. В возрасте 36-45 лет выявлена достоверная связь в экскреции ТТГ между группой контроля и группами сравнения. В старшей возрастной группе (46 лет и старше) выявлена достоверная разница между группой контроля и группой, характеризующейся повышением массы тела и нарушением МФ.

Пролактин (мМЕ/л) до 18 лет в среднем равен $305 \pm 1,7$, 18-35 - $316 \pm 1,6$, 36-45 – $337 \pm 2,8$ и 46 и старше - $156 \pm 1,3$ (табл 2). При определении пролактина в группе контроля выявлены достоверные различия между всеми возрастными подгруппами ($p < 0,05$). В группе с нормальным весом и различными нарушениями МФ достоверная разница отсутствует только между подгруппами до 18 и 18-35 лет, во всех остальных случаях достоверная разница выявлена ($p < 0,05$). В возрастных рамках имеется достоверная разница между группами сравнения как друг с другом, так и с группой контроля ($p < 0,05$). Аналогичная зависимость выявлена и в возрасте 36-45 и 46 лет и старше ($p < 0,05$). Таким образом, уровень пролактина может служить критерием репродуктивных нарушений в различные возрастные периоды.

При определении ЛГ (МЕ/л) до 18 лет он был равен $5,7 \pm 0,98$, 18-35 – $4,9 \pm 0,88$, 36-45 – $5,19 \pm 1,04$, 46 и старше – $41,37 \pm 1,99$ (табл. 2). Анализ изменения уровня ЛГ показал, что в группе контроля имеется достоверная разница только между пациентками до 18 лет и старше 46 лет ($p < 0,05$). В группе с различными нарушениями МФ и нормальной массой тела отсутствует достоверная разница только между группами до 18 и 18-35 лет, между остальными группами достоверная разница имеется ($p < 0,05$). При анализе по

возрастам выявлена достоверная разница между группой контроля и группами сравнения ($p < 0,05$), кроме этого, имеется достоверная разница между различными нарушениями МЦ и массой тела ($p < 0,05$)

Уровень тестостерона (нмоль/л) по возрастам составил $1,2 \pm 0,02 - 1,76 \pm 0,07 - 1,82 \pm 0,3 - 1,37 \pm 0,04$ (табл. 2), в группе контроля имеется достоверная разница между всеми подгруппами ($p < 0,05$), за исключением сравнения групп 18-35 и 36-45 лет, что скорее всего связано с репродуктивной стабильностью в этом возрасте. В группе с нарушением МЦ и нормальным весом достоверная разница выявлена между группами до 18 лет и 18-35 лет, 18-35 и 36-45 лет, 36-45 лет и 46 лет и старше ($p < 0,05$). При повышенной массе тела и нормальной МФ достоверная разница в определении тестостерона выявлена между женщинами до 18 лет и 46 лет и старше, а также 18-35, 36-45 и 46 лет и старше ($p < 0,05$). В клинической группе с повышенной массой тела и различными нарушениями МЦ достоверная разница имеется между группой до 18 лет и старшими возрастными группами ($p < 0,05$) и подгруппой 18-35 лет и 46 лет и старше ($p < 0,05$). При сравнении с группами контроля в каждом возрастном отрезке выявлена достоверная разница ($p < 0,05$), исключение составило сравнение в возрасте старше 46 лет групп с различными нарушениями МЦ, но имеющих разницу в весе.

В группе до 18 лет уровень 17-ОП (нмоль/л) составил $0,93 \pm 0,03$, 18-35 – $3,5 \pm 0,9$, 36-45 – $2,81 \pm 0,07$, 46 лет и старше – $3,75 \pm 0,75$ (табл. 2). При анализе изменений в определении уровня 17-ОП по клиническим группам выявлена достоверная разница ($p < 0,05$), исключение составило сравнение группы контроля и женщин с различными нарушениями МЦ, но различающимися по массе тела. Анализируя предыдущие данные в сопоставлении с изменением уровня 17-ОП, можно предположить, что тестостерон и его уровень связаны с нарушениями в репродуктивной системе, а уровень 17-ОП – с массой тела. При сравнении показателей 17-ОП по возрасту и весу и стабильности МФ выявлено, что между всеми подгруппами имеется достоверная разница с группами контроля каждого возраста ($p < 0,05$). Исключением в возрасте до 18 лет является сравнение между обследованными с повышенной массой тела, но отличающимися стабильностью МЦ, в возрасте 36-45 лет – между группами с нормальным весом и различными нарушениями МЦ и повышенным весом и нормальным МЦ, а в возрасте старше 46 лет – между женщинами с различными нарушениями МЦ и различающимися по массе тела.

Уровень кортизола (нмоль/л) по возрастным группам изменялся следующим образом $258,7 \pm 2,8 - 315,6 \pm 2,07 - 295,6 \pm 1,79 - 281,3 \pm 2,84$ (табл. 2). Во всех группах выявлена достоверная разница в определении кортизола в зависимости от возраста ($p < 0,05$). При анализе показателей по клиническим группам также выявлена достоверная разница ($p < 0,05$). Таким образом, уровень кортизола зависит как от массы тела, так и от функционирования репродуктивной системы, поэтому не может служить критерием дифференциальной диагностики.

Инсулин (ммоль/л) изменялся следующим образом $41,2 \pm 0,76 - 39,6 \pm 0,9 - 69,98 \pm 1,05 - 72,3 \pm 0,56$ (табл. 3) При анализе выявлены достоверные различия во всех группах между возрастными подгруппами ($p < 0,05$), соответственно, а также достоверные различия выявлены в сравнении с уровнем пролактина в группах, различающихся по стабильности МЦ и весу ($p < 0,05$)

C-пептид (нг/мл), характеризующий уровень секреции инсулина поджелудочной железой и являющийся чувствительным непрямым тестом диагностики инсулинорезистентности изменялся с возрастом в сторону повышения $1,87 \pm 0,05 - 1,89 \pm 0,04 - 2,2 \pm 0,16 - 4,3 \pm 0,2$ (табл. 3) Аналогичная зависимость выявлена при сравнении уровней C-пептида при нарушении МЦ и различающихся по массе тела ($p < 0,05$) Исключение составили в группе 36-45 лет сравнение пациенток с различными нарушениями МЦ и без, но с повышенной массой тела Таким образом, уровень C-пептида зависит как от возраста, так и от массы тела и функционирования РС

Гликированный гемоглобин (%) с возрастом увеличивался и составил $3,1 \pm 0,003 - 2,97 \pm 0,19 - 3,99 \pm 0,6 - 4,08 \pm 0,065$ (табл. 3) Изменение уровня гликированного гемоглобина зависит от возраста, практически во всех группах выявлена достоверная разница ($p < 0,05$), исключение составили в группе контроля и среди пациенток с повышенной массой тела и различными нарушениями МЦ сравнение групп в возрасте до 18 лет и 18-35 лет Анализируя изменения гликированного гемоглобина по возрастам, мы выявили, что до 18 лет и в возрасте 36-45 лет отсутствует достоверная разница только между контролем и группой с нормальным весом и нарушениями МЦ, а в возрасте 46 лет и старше - с повышенной массой тела и нормальным МЦ, а также группой контроля и группой с нормальной массой тела и нарушением МЦ Таким образом, с возрастом происходящие изменения уровня гликированного гемоглобина не зависят от веса и состояния функционирования РС

Изменение лептина (нг/мл) с возрастом увеличивается $22,4 \pm 2,19 - 21,72 \pm 2,42 - 35,66 \pm 9,53 - 26,71 \pm 2,85$ (табл. 3) У обследуемых с нормальным весом и менструальным циклом содержание лептина в сыворотке крови с возрастом практически не изменяется, находясь в диапазоне от $21,72 \pm 2,42$ нг/мл (18-35 лет) до $35,66 \pm 9,53$ нг/мл (36-45 лет) У женщин с нормальным весом и нарушением МЦ выявлены достоверные возрастные изменения, заключающиеся в исходно низком уровне сывороточного лептина во всех группах относительно соответствующего возрастного контроля ($p < 0,01$) При этом по сравнению с обследуемыми пациентками младшего возраста (до 18 лет) в подгруппе женщин с нарушением МЦ и нормальной массой тела 18-35 лет имеет место почти четырехкратное увеличение содержания лептина до уровня такового у практически здоровых женщин В дальнейшем наблюдается снижение величины данного показателя, максимально – у женщин старше 46 лет с сохранением достоверных различий с данными младшей возрастной группы

Таблица 2

Экскреция гормонов у обследованных женщин, М±m

Показатель	ТТГ, мМЕ/л			
Группа	До 18 лет	18-35 лет	36-45 лет	46 лет и старше
I	1,73±0,02 ^{a,b,c,A}	1,93±0,006 ^{a,d,e,C}	2,01±0,05 ^{b,d,G,B}	2,1±0,03 ^{c,e,F,C}
II	1,15±0,24 ^{a,b,c,A,D,E}	1,75±0,73 ^{a,E}	1,99±0,07 ^{b,D}	1,81±0,06 ^c
III	2,11±1,007 ^{a,D}	1,67±0,47 ^{a,d,F}	2,33±0,45 ^{d,B,D,F}	1,915±0,09
IV	2,205±0,99 ^{c,E}	2,475±0,2 ^{d,e,C,E,F}	1,815±0,4 ^{d,F}	1,65±0,76 ^{c,e,C}
Показатель	ЛГ, МЕ/л			
Группа	До 18 лет	18-35 лет	36-45 лет	46 лет и старше
I	5,7±0,98 ^{c,A,B,C}	4,9±0,88 ^{e,B,C}	5,19±1,04 ^{f,A,B,C}	41,37±1,99 ^{c,e,f,A,B,C}
II	4,5±0,85 ^{b,c,A,D}	4,9±0,13 ^{d,e,D,E}	27,1±1,05 ^{b,d,f,A,D,E}	48,9±2,4 ^{c,e,f,A,D,E}
III	3,49±0,77 ^{b,c,B,D,F}	4,03±0,85 ^{d,e,B,D,F}	30,79±1,65 ^{b,d,f,B,D,F}	59,5±0,04 ^{c,e,f,B,D,F}
IV	4,65±0,22 ^{b,c,C,F}	6,048±0,97 ^{d,e,C,E,F}	51,73±4,71 ^{b,d,f,C,E,F}	25,16±1,6 ^{c,e,f,C,E,F}
Показатель	17-ОП, нмоль/л			
Группа	До 18 лет	18-35 лет	36-45 лет	46 лет и старше
I	0,93±0,03 ^{a,b,c,A,B,C}	3,5±0,9 ^{a,d,e,A,B,C}	2,81±0,07 ^{f,A,B,C}	3,78±0,75 ^{c,f,A,B,C}
II	1,235±0,03 ^{a,b,c,A,D,E}	10,7±0,44 ^{a,d,f,A,D,E}	3,57±0,16 ^{b,d,f,A,E}	6,72±0,41 ^{c,e,f,A,D}
III	1,67±0,2 ^{a,b,c,B,D}	12,4±0,41 ^{a,d,e,B,D,F}	3,25±0,13 ^{b,d,f,B,F}	5,0±0,73 ^{c,e,f,B,D,F}
IV	1,735±0,6 ^{a,b,c,C,E}	13,1±0,38 ^{a,d,f,C,E,F}	4,97±0,8 ^{b,d,f,C,E,F,F}	7,1±0,17 ^{c,e,f,C,F}

Продолжение таблицы 2

Показатель	Пролактин, мМЕ/л			
Группы	До 18 лет	18-35 лет	36-45 лет	46 лет и старше
I	305±1,7 ^{a,b,c A,B,C}	316±1,6 ^{a,d,e A,B,C}	337±2,8 ^{b,d,g A,B,C}	156±1,3 ^{c,e,f A,B,C}
II	273,62±3,36 ^{a,d,e A,D,E}	279,9±21,6 ^{d,e A,D,E}	410,5±12,8 ^{b,d,g A,D}	210,56±13,7 ^{c,e,f A,D,E}
III	724,51±21,9 ^{a,b,c B,D,F}	365,95±17,3 ^{a,d,c B,D,F}	250,29±31,4 ^{b,d,f B,D,F}	597±6,13 ^{c,e,f B,D,F}
IV	844±34 ^{a,b,c C,E,F}	260,5±2,9 ^{a,d,e C,E,F}	416,5±9,23 ^{b,d,f C,F}	380,7±14,9 ^{c,e,f C,E,F}
Показатель	Тестостерон, нмоль/л			
Группы	До 18 лет	18-35 лет	36-45 лет	46 лет и старше
I	1,2±0,02 ^{a,b,c A,B,C}	1,76±0,07 ^{a,e A,B,C}	1,82±0,3 ^{b,f A,B,C}	1,37±0,04 ^{c,e,f A,B,C}
II	1,708±0,3 ^{a A,D,E}	2,321±0,76 ^{a,d A,D,E}	1,367±0,05 ^{d,f A,D,E}	1,97±0,8 ^{f A,D}
III	2,69±0,59 ^{c B,D,F}	2,735±0,33 ^{e B,D,F}	2,496±0,14 ^{f B,D}	0,572±0,07 ^{c,e,f B,D,F}
IV	7,12±0,96 ^{a,b,c C,E,F}	3,18±0,52 ^{a,e C,E,F}	2,639±0,87 ^{b C,E}	2,321±0,4 ^{c,e C,F}
Показатель	Кортизол, нмоль/л			
Группы	До 18 лет	18-35 лет	36-45 лет	46 лет и старше
I	258,7±2,8 ^{a,b,c A,B,C}	315,6±2,07 ^{a,d,e A,B,C}	295,6±1,79 ^{b,d,f A,B,C}	281,3±2,84 ^{c,e,f A,B,C}
II	343,22±7,6 ^{a,b,c A,D,E}	144,73±5,71 ^{a,e A,D,E}	145,7±1,9 ^{b,f A,D,E}	129,6±2,78 ^{c,e,f A,D,E}
III	418,85±1,83 ^{a,b,c B,D,F}	198,35±8,71 ^{a,d,e B,D,F}	163,5±2,07 ^{b,d,f B,D,F}	125,5±1,8 ^{c,e,f B,D,F}
IV	437,89±3,07 ^{a,b,c C,E,F}	130,06±7,99 ^{a,d,e C,E,F}	225,7±4,61 ^{b,d,f C,E,F}	157,1±2,09 ^{c,e,f C,E,F}

Таблица 3

Показатели углеводного обмена, М±m

Показатель	Инсулин, ммоль/л				
	Группы	До 18 лет	18-35 лет	36-45 лет	46 лет и старше
I		41,2 ±0,76 ^{a,b,c A,B,C}	39,6±0,9 ^{a,d,e A,B,C}	69,98±1,05 ^{b,d,f A,B,C}	72,3±0,56 ^{c,e,f A,B,C}
II		47,25±1,2 ^{a,b,c A,D,E}	49,21±3,4 ^{a,d,e A,D,E}	59,7±2,06 ^{b,d,f A,E}	38,9±0,56 ^{c,e,f A,D,E}
III		20,09±1,1 ^{a,b,c B,D,F}	104,1±2,71 ^{a,d,e B,D,F}	61,065±2,2 ^{b,d,f B,F}	48,04±1,05 ^{c,e,f B,D,F}
IV		23,65±0,74 ^{a,b,c C,E,F}	72,69±5,24 ^{a,d,e C,F,F}	105,825±9,2 ^{b,d,f C,E,F}	66,11±0,87 ^{c,e,f C,E,F}
Показатель	Гликированный гемоглобин, %				
	Группы	До 18 лет	18-35 лет	36-45 лет	46 лет и старше
I		3,1±0,003 ^{b,c B,C}	2,97±0,19 ^{d,e A,B,C}	3,99±0,6 ^{b,d B,C}	4,08±0,065 ^{c,e A,C}
II		3,09±0,17 ^{a,b,c D,E}	2,4±0,12 ^{a,d,e A,D,E}	3,98±0,04 ^{b,d,f D,E}	3,75±0,056 ^{c,e,f A,E}
III		4,098±0,045 ^{a,b B,D,F}	5,35±0,07 ^{a,d,e B,D,F}	5,15±0,21 ^{b,d,f B,D}	4,01±0,04 ^{e,f F}
IV		4,3±0,43 ^{b,c C,E,F}	4,5±0,06 ^{d,e C,E,F}	4,98±0,13 ^{b,d,f C,E}	3,41±0,7 ^{c,e,f C,E,F}
Показатель	С-пептид, нг/мл				
	Группы	До 18 лет	18-35 лет	36-45 лет	46 лет и старше
I		1,87±0,05 ^{b,c A,B,C}	1,89±0,04 ^{d,e A,B,C}	2,2±0,16 ^{b,d,f A,B,C}	4,3±0,2 ^{c,e,f A,B,C}
II		4,072±0,06 ^{a,b,c A,D,E}	2,3±0,04 ^{a,d,e A,E}	3,1±0,17 ^{b,d,f A,D}	4,9±0,1 ^{c,e,f A,D,E}
III		5,01±0,016 ^{a,b,c B,D,F}	2,35±0,6 ^{a,d,e B,F}	3,9±0,4 ^{b,c,f B,D,F}	5,07±0,3 ^{c,e,f B,D,F}
IV		4,96±0,03 ^{a,b,c C,E,F}	3,1±0,11 ^{a,d,e C,E,F}	3,3±0,3 ^{b,d,f C,F}	5,4±0,1 ^{c,e,f C,E,F}
Показатель	Лептин, нг/мл				
	Группы	До 18 лет	18-35 лет	36-45 лет	46 лет и старше
I		22,40±2,19 ^{b,c A,B,C}	21,72±2,42 ^{d,e B,C}	35,66±9,53 ^{b,d,f A,B,C}	26,71±2,85 ^{c,e,f A,B,C}
II		6,03±1,04 ^{a,b,c A,D,E}	21,9±3,12 ^{a,d,e D,E}	18,8±2,10 ^{b,d,f A,D,E}	9,37±0,98 ^{c,e,f A,D,E}
III		82,88±15,68 ^{a,b,c B,D,F}	51,1±11,35 ^{a B,D,F}	50,84±12,86 ^{b B,D}	51,20±12,07 ^{c B,D,F}
IV		35,74±8,16 ^{a,b,c C,E,F}	58,15±13,80 ^{a C,E,F}	53,19±14,00 ^{b C,E}	60,45±12,04 ^{c C,E,F}

Таблица 4

Иммунологические показатели, M±m

Группы	ИЛ-1β, пг/мл			
	До 18 лет	18-35 лет	36-45 лет	46 лет и старше
I	32,44±5,68 ^{a,b,c A,B,C}	17,51±3,34 ^{a,d,e A,B,C}	15,18±2,11 ^{b,d,T A}	9,17±1,12 ^{c,e,f B,C}
II	4,63±0,95 ^{a,b,c A,D,E}	14,6±2,11 ^{a,d,e A,D,E}	10,1±1,85 ^{b,d,f A,D,E}	7,11±0,65 ^{c,e,f D,F}
III	29,13±1,56 ^{a,b,c B,D,F}	20,9±3,52 ^{a,d B,D,F}	14,65±2,45 ^{b,d,f D}	19,64±3,02 ^{c,f B,D}
IV	11,42±2,99 ^{c,C,E,F}	11,69±2,17 ^{e C,E,F}	13,77±3,25 ^{T E}	17,22±5,85 ^{c,e,f C,E}

Группы	ИЛ-4, пг/мл			
	До 18 лет	18-35 лет	36-45 лет	46 лет и старше
I	4,48±0,44 ^{a,b,c B}	2,73±0,36 ^{a,d,e B,C}	0,98±0,07 ^{b,d A,B,C}	0,84±0,05 ^{c,e A,B,C}
II	3,81±0,96 ^{a,b,c E}	2,88±0,06 ^{a,d,e D,E}	0,56±0,03 ^{b,d A,D,E}	0,3±0,07 ^{c,e A,D,E}
III	3,49±0,98 ^{b B,F}	6,7±8,69 ^{B,D}	7,4±0,92 ^{b B,D,F}	5,04±1,00 ^{B,D,F}
IV	4,64±1,28 ^{a,b,c E,F}	6,3±1,78 ^{a,d,e C,E}	1,63±0,09 ^{b,d C,E,F}	2,14±0,08 ^{c,e C,E,F}

Примечание к таблицам 2, 3, 4

I группа – нормальный вес, регулярный менструальный цикл, II группа – нормальный вес, нарушенный менструальный цикл, III группа – повышенный вес, нормальный менструальный цикл, IV группа – повышенный вес, нарушенный менструальный цикл

Достоверность между клиническими группами A(I II < 0,05), B(I III < 0,05), C(I IV < 0,05), D(II III < 0,05), E(II IV < 0,05), F(III IV < 0,05)

Достоверность между возрастными группами a(1 2 < 0,05), b(1 3 < 0,05), c(1 4 < 0,05); d(2 3 < 0,05), e(2 4 < 0,05), f(3 4 < 0,05)

Повышенный уровень лептина у пациенток с повышенной массой тела подтвердил, что его количество пропорционально массе жировой ткани. В частности, при ожирении во всех возрастных подгруппах установлено значительное увеличение лептина, наиболее выраженное (в 3,7 раза) в младшей возрастной подгруппе (табл. 3).

Изменение с возрастом интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β) (пг/мл) характеризуется его снижением: 32,44 \pm 5,68 – 17,51 \pm 3,34 – 15,18 \pm 2,11 – 9,17 \pm 1,12 (табл. 4). При анализе выявлена прямая зависимость уровня лептина в группах обследования и уровня ИЛ-1 β , кроме этого, увеличение уровня ИЛ-1 β является фактором провоцирования изменений в эндометрии, что ведет к ухудшению менструальной функции.

Уровень интерлейкина-4 (ИЛ-4) (пг/мл) снижался по мере увеличения возраста: 4,48 \pm 0,44 – 2,73 \pm 0,36 – 0,98 \pm 0,07 – 0,84 \pm 0,05 (табл. 4). Между уровнем лептина и ИЛ-4 выявлена обратная зависимость, таким образом, при повышении лептина противовоспалительные факторы снижаются, и наоборот.

Нами проведен сравнительный анализ уровня сывороточного лептина, пролактина, ЛГ и андрогенов (тестостерон и 17-ОП) в клинических группах. Выявлена прямая зависимость между уровнем лептина и ЛГ, который является одним из предикторов выработки андрогенов. Повышение глюкокортикоидов способствует развитию резистентности к лептину на уровне ЦНС, следовательно, прямая корреляционная связь в выработке глюкокортикоидов надпочечниками и уровнем лептина приводит к нарушениям в регуляции центральных звеньев репродуктивной системы. Прямая зависимость выявлена между выработкой уровня инсулина и лептина. Учитывая полученные нами данные об обратной связи уровня ЛГ и лептина в общей популяции, можно считать, что при нарушении репродуктивной системы выявленная прямая зависимость является в плане прогноза и определения некоторых патогенетических механизмов нарушения функционирования репродуктивной системы значимой и важной.

При увеличении массы тела повышается уровень лептина, что коррелирует с ростом ЛГ и андрогенов (тестостерона и 17-ОП), а также инсулина, С-пептида и гликированного гемоглобина. В возрастных группах до 18 лет и старше 45 выявлена прямая зависимость уровня пролактина и лептина во всех клинических группах, а в возрасте репродукции (36-45) отсутствует прямая зависимость между уровнями лептина и пролактина в группе с нормальным весом и нарушением МЦ и в возрасте 18-35 лет в группе пациенток с повышенной массой тела и нарушением МЦ.

Патогенез нарушений МФ, кроме вышеизложенного, определяется реакциями, действие которых находится под контролем уровней интерлейкинов 4 и 1 β . Другими словами, состояние репродуктивного здоровья связано не только с преморбидным фоном, возрастом, массой тела и периодом становления МЦ, но и ее развитием и функционированием в старших возрастных группах. Экскреция лептина, ее связь с изменением массы тела и нарушениями МФ может рассматриваться как предиктор формирования метаболического синдрома. В этой связи его можно использовать для лечения нарушений МФ, т.к. он способствует регуляции аппетита, а низкий его уровень обусловлен низким процентным содержанием жира в организме. Повышение в возрастных группах старше 35 лет лептина выше 30 нг/мл приводит к

резистентности его и ожирению, что подтверждается нашими исследованиями. При повышении лептина происходит стимуляция выработки надпочечниковых андрогенов, что ведет к формированию нарушений МФ. С нашей точки зрения, имеющее место повышение пролактина можно рассматривать как первичный сигнал репродуктивных нарушений, формирующихся задолго до их клинических проявлений.

Анализ особенностей иммунного статуса у женщин различных возрастных групп с нарушением МЦ в зависимости от веса выявил, что характер изменения общего числа лейкоцитов и доли лимфоцитов может являться причиной соответствующего изменения абсолютного и относительного числа иммунокомпетентных лимфоцитов при оценке параметров клеточного иммунитета. Нарушения МФ у женщин разного возраста сопровождаются изменениями в клеточном иммунитете, наиболее выраженном в отношении В-клеточной субпопуляции женщин в возрасте от 18 до 46 лет и старше. У женщин 46 лет и старше нарушения в клеточном иммунитете более выражены и носят многозвеньевой характер, заключающийся в достоверном снижении общих Т-лимфоцитов за счет Т-хелперов, резком увеличении В-клеток, снижении CD16-несущих лимфоцитов и значительном возрастании проапоптической популяции лимфоцитов. Наличие повышенной массы тела в анамнезе пациенток различного возраста без нарушения МЦ также сопровождается изменениями в клеточном иммунитете, более выраженном после 45 лет. Однако сочетание нарушений МЦ и повышенной массы тела в определенной степени нивелирует изменения, сводя их к минимуму, особенно у лиц старшего возраста.

При нарушениях МЦ имеет место количественная депрессия клеточного звена иммунитета, выраженность которой увеличивается с возрастом обследуемых. У женщин 46 лет и старше на фоне достоверного увеличения активированных лимфоцитов с укорочением срока жизни (CD95+) наиболее резко снижено абсолютное содержание Т- и В-клеток, а также иммуnoreгуляторных Т-субпопуляций (CD4+, CD8+). Повышение массы тела при нормальной МФ и ее нарушении приводит к достоверному росту числа NK-клеток (CD16+), более выраженному в 18-35 лет и коррелирующему с повышением уровня пролактина. Наиболее уязвимым звеном клеточного иммунитета у женщин с нарушением МФ как при нормальном весе, так и при его повышении является резкое снижение числа В-лимфоцитов, максимально проявляющееся в возрасте 36-45 лет и старше. Избыточный вес у женщин, особенно старше 45 лет, с нарушением МЦ сопровождается отменой количественных дефектов клеточного иммунитета (сохраняется лишь достоверное снижение CD19(+)-лимфоцитов), что позволяет предполагать повышение массы тела компенсаторной реакцией организма у лиц данной возрастной группы. Возможно, это связано с «природной» профилактикой остеопороза, так как при повышении массы тела склонность к нему снижается. Однако этот факт должен рассматриваться как маркер неблагоприятия со стороны молочной железы (при повышении массы тела соответствующие более молодому возрасту показатели денситометрии рассматриваются как возрастание риска

возникновения рака молочных желез), маммография у таких женщин должна проводиться ежегодно

Анализ уровней про- и противовоспалительных цитокинов показал, что если у здоровых с возрастом отмечается достоверное снижение их, то при нарушении МФ возрастная динамика имеет обратный характер снижается содержание ИЛ-4 и увеличивается концентрация ИЛ-1 β с возрастом. Повышенная масса тела ведет к увеличению концентрации ИЛ-4 и к умеренному уменьшению ИЛ-1 β , а при сочетании нарушения МФ и повышенной массы тела показатели находятся на уровне возрастного контроля, за исключением младшей и старшей возрастных групп, имеющих снижение и увеличение содержания ИЛ-1 β , соответственно

Таким образом, анализируя полученные данные, следует заключить, что характер изменения основных про- и противовоспалительных цитокинов при нарушениях МФ у женщин разного возраста преимущественно связан с подавлением их продукции и во многом зависит от возраста обследуемых и наличия у них повышенной массы тела, связанной с усиленной продукцией лептина и может иметь компенсаторное значение, особенно у женщин позднего репродуктивного возраста

Стратегия диспансеризации пациенток с нарушениями в репродуктивной системе

Представленные результаты многофакторной зависимости РЗ от климатогеографических, экологических, социально-экономических и медицинских факторов жизни позволили обосновать концепцию нарушений РЗ в конкретных условиях Краснодарского края. В основу концепции положены ранее сформированные причины и особенности патогенеза гинекологических заболеваний и нарушений, а именно воспроизводство населения Краснодарского края, которое характеризуется снижением рождаемости и увеличением смертности, отрицательными показателями естественного прироста населения, превышающими таковые в большинстве территорий РФ. Начало депопуляционных процессов в крае произошло раньше, чем в стране («русский крест» реализуется с 1990 года), ухудшение социально-экономических условий жизни, показатели репродуктивного здоровья: рост гинекологической заболеваемости на 12,7% в сравнении с 1990 годом, увеличение числа бесплодия в браке на 17%, частоты мужской инфертильности, болезней почек и мочевых путей, что является следствием продолжающейся агроэкологической нагрузки на среду обитания, которая при среднем содержании пестицидов группы ДДТ 40 мкг/кг почвы в 4,5-5,0 раз больше ПДК, уровень нефтепродуктов превышает 1000 мг/кг в 15 районах и городах края, включая Краснодар во всех возрастных группах существенно изменилась гинекологическая заболеваемость - чаще стали регистрироваться детские гинекологические заболевания, обусловленные в том числе угрозой невынашивания у матерей, длительно лечившихся от бесплодия, получавших терапию по поводу невынашивания гормональными препаратами. Преждевременное адренархе у девочек, рожденных от матерей, получавших глюкокортикоидную терапию во время

беременности, приводит к утяжелению выявленной гинекологической патологии В крае выявлено увеличение возраста менархе с $13,6 \pm 1,2$ года до $14,8 \pm 1,5$ лет с достоверным ростом числа нарушений менструального цикла не только в пубертатном, но и репродуктивном периодах. 15-17 лет - 36% (ЗПР - 15%, ППР - 21%); 18-35 лет - 40% аменореи - 5,7%, олигоменореи - 30-35%, дисменореи - 23%, синдром предменструального напряжения - 17%, недостаточность лютеиновой фазы - 14% Достоверно возросли заболевания воспалительного генеза в позднем репродуктивном периоде (36-45 лет), где, наряду со снижением нарушений менструального цикла, достоверно возросло количество миом матки, аденомиоза и их сочетания Различия в частоте гинекологической заболеваемости женщин, проживающих в зонах с различной интенсивностью использования агрохимических удобрений, привели к росту числа гинекологических заболеваний с преобладанием воспалительных и эндокринно детерминированных нозологий Все это обусловило необходимость дифференцированного подхода к психологическим аспектам репродуктивного здоровья женщин различных возрастных групп Гормональный гомеостаз жительниц края характеризуется отличной от нормативной секрецией пролактина во всех возрастных группах в препубертатном и пубертатном периодах пролактин превышает средние показатели по стране на $5,7 \pm 0,3\%$, при этом у страдающих ожирением девочек и девушек он достоверно выше, чем при нормальной массе тела, а в репродуктивном возрасте его содержание выше нормативного на $9,3 \pm 0,1\%$, при ожирении - на $13,2 \pm 0,1\%$ В менопаузальный период показатели пролактина снижаются более быстрыми темпами, чем в РФ, в $49,2 \pm 0,3$ года его уровень ниже на 42%, а в 55 лет - на 61% Показатели углеводного обмена коррелируют с нарушениями менструального цикла и массой тела с ее повышением во всех возрастных группах установлено значительное повышение лептина, наиболее выраженное до 18 лет (в 3,7 раза) При нарушении МЦ происходит снижение лептина уровень его достоверно снижается в репродуктивном возрасте в 1,7 раза и в менопаузальном - в 2,4 Гинекологические заболевания и нарушения возникают при рождении детей как с повышенной, так и сниженной массой тела Микросомия в 72% наблюдений выявлялась у девочек, рожденных от матерей, получавших длительное лечение во время беременности. В 78,8% наблюдений маловесность при рождении сочеталась с хронической и/или острой гипоксией Нарушения иммунного статуса, частые и длительные заболевания в детском возрасте ассоциировались с воспалительными заболеваниями (12%), нарушениями становления менструального цикла (17%), олиго и дисменореей (27%), предменструальным синдромом (19%), маточными кровотечениями пубертатного периода (3%) В репродуктивном возрасте дебют воспалительных заболеваний приходится на 20-24 года (70%), в основном как следствие искусственного аборта, ИППП В позднем репродуктивном и менопаузальном периодах преобладали аномальные маточные кровотечения (40-44 года), гиперплазии эндометрия (47 лет), миомы матки (40 лет), эндометриоз (38-42 года) и их сочетание (41-44 года) Сочетание генитальных и экстрагенитальных заболеваний во всех возрастных группах составляло 1 2-2,5, в среднем на одну женщину, в репродуктивном периоде их было 2,9, позднем репродуктивном - 3,1, менопаузальном - 3,9 болезней

Концепция формирования РЗ в конкретных климатогеографических, экологических и социально-экономических условиях предусматривает взаимозависимость анте- и интранатальных факторов, маловесности как интегрального показателя внутриутробного неблагополучия, высокого инфекционного индекса, отягощенной наследственности, высокой аллергизации, экстрагенитальной и гинекологической заболеваемости во все возрастные периоды жизни женщины и возможности коррекции прогнозируемых и выявленных нарушений с помощью разработанного алгоритма лечебно-диагностических мероприятий. Основой разработанного и внедренного алгоритма является совершенствование диспансеризации девочек с необходимым объемом лабораторно-диагностических методов в группах высокого риска нарушений репродуктивного здоровья, начиная с внутриутробного периода при учете здоровья родителей. Созданная система организационных и лечебно-диагностических мероприятий позволила снизить гинекологическую заболеваемость в возрасте до 18 лет на 29%, в возрасте ранней репродукции – на 49,9%, в позднем репродуктивном периоде – на 35% и в менопаузальном – на 27,6%.

На основании этого был разработан и оптимизирован протокол наблюдения за девочками от момента рождения до наступления менопаузы. В основе алгоритма лежит совокупная оценка неблагоприятных факторов воздействия на организм, с обязательным их выделением по возрастным группам в пубертатном периоде, кроме учета гинекологической заболеваемости, необходимо выделять перенесенные инфекционные и соматические заболевания, учитывать агроэкологическую нагрузку зоны проживания матери во время наступления беременности и ее пролонгирования, с обязательным учетом возможного приема гормональных препаратов с целью сохранения беременности и определения экскреции пролактина; в репродуктивном возрасте, наряду с факторами агроэкологического воздействия ореола проживания, выражающихся в пестицидной нагрузке, необходимо учитывать «абортный» анамнез, соматическое и контрацептивное здоровье, а также заболеваемость партнера. В периоде репродукции особое внимание необходимо уделить воздействию неблагоприятных факторов на развитие дисгормональных заболеваний (патология молочной железы), гинекологический, наследственный анамнез с учетом течения предшествующих возрастных периодов. Рост экстрагенитальной и гинекологической патологии, имеющий четкую связь с возрастом, ставит перед акушерско-гинекологической службой внедрение разработанного «паспорта здоровья».

Для решения поставленных задач и дальнейшего внедрения разработанной концепции необходимы медицинские кадры, имеющие высокую квалификацию. Врачи края обучаются по предложенной автором работы в 2004 году программе циклов краткосрочного тематического усовершенствования, которые максимально приближены к проблемам практического здравоохранения, но сочетаются с высоким и современным уровнем преподавания и небольшим (5-6 человек) числом обучающихся.

Хотя более 50% всех зарегистрированных случаев бесплодия в крае связаны с нарушением репродуктивной функции мужчин, до последних лет не было единой программы улучшения репродуктивного здоровья мальчиков, юношей и мужчин.

Проведенный анализ причин неэффективности урологической помощи при мужском факторе бесплодия показал, что урологи недостаточно осведомлены о проблемах диагностики и лечения нарушений в мужской репродуктивной сфере. Организация приема андрологов не только в специализированных центрах, но и в территориальных женских консультациях способствовала повышению качества диагностики мужской инфертильности и в меньшей степени – эффективности лечения. Следствием этого стало увеличение числа супружеских пар, направленных на вспомогательные репродуктивные технологии (17 пар на 100 бесплодных - до начала и 39, соответственно, - после внедрения указанных мероприятий).

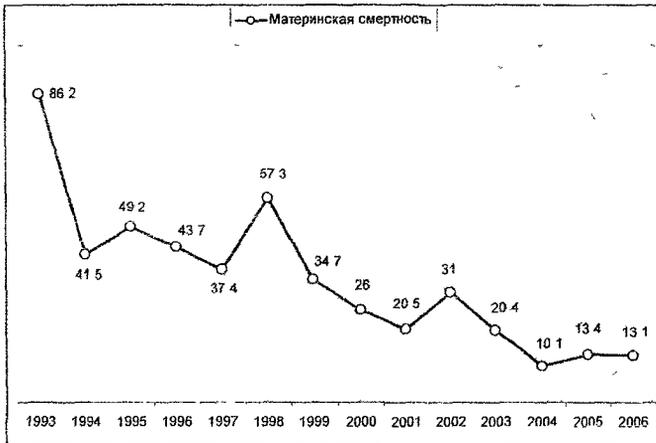


Рис 2 Показатели материнской смертности в Краснодарском крае

При непосредственном участии автора и сотрудников кафедры, совместно с органами здравоохранения создан и внедрен алгоритм оказания помощи беременным на всех этапах, с учетом возможных осложнений и указанием уровней стационаров для госпитализации беременных, в зависимости от срока, наличия той или иной экстрагенитальной патологии. Внедрение дифференцированного подхода привело к снижению материнской смертности на территории края за 14 лет в 6,6 раз, в 2006 году она составила 13,1, а в 1993 году была 86,2 (рис. 2). За последние пять лет показатели материнской смертности по краю в сравнении с показателями по РФ и ЮФО остаются стабильно ниже (рис. 3).

Динамика снижения показателей младенческой смертности за 14 лет (с 52,4 до 22,4 на 10 тыс родившихся) от врожденных пороков развития непосредственно связана с планомерной работой медико-генетического центра, обязательным бесплатным скринингом беременных на УЗИ.

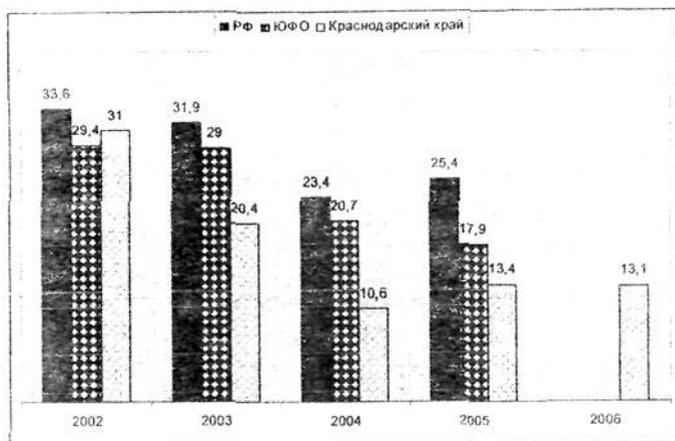


Рис. 3. Показатели материнской смертности по краю за 5 лет в сравнении с РФ и ЮФО.

В динамике абортс на 1000 женщин фертильного возраста в Краснодарском крае за последние годы наметилась четкая и достоверная, но отличная от РФ, тенденция к снижению. Если в 2000 г. этот показатель составлял 59,3 (по России 45,8), то в 2006 г. произошло снижение его до 36,3 (по России 35,6). В целом произошло снижение в крае абортс на 63,4%, (по России - на 28,6%), что явилось одним из следствий внедрения результатов настоящего исследования. К сожалению, на одном уровне остаются показатели удельного веса абортс у первобеременных: 7,4 с 2000 по 2005 годы.

Темпы снижения количества абортс в крае опережают показатели по стране на 34,8%. Это связано с внедрением разработанного нами способа определения нарушений гормонального фона у женщин (патент на изобретение №2225009 от 27.02.2004 г.) и разработанного на его основе и внедренного в практическое здравоохранение способа гормональной контрацепции (№2222331 от 27.01.2004 г.), которые явились основой для разработки алгоритма назначения КОК. Нам удалось снизить количество абортс на территории края в возрастных группах от 20 до 35 лет, с более выраженным снижением в группе 15-19 и 35-49 лет, что объясняется созданием обучающихся школ для женщин возраста поздней репродукции и перименопаузы на базе кафедры, при участии органов здравоохранения, а также благодаря проводимой планомерной работе в центре подростковой гинекологии. Отличием в работе этого центра от существующих является то, что наряду с работой гинеколога, психолога, уделяется внимание ювенильной андрологии, приёмы ведут юрист, генетик, дерматовенеролог и инфекционист. Все это служит резервом в оптимизации контрацептивного поведения молодежи и повышает использование средств защиты от непланируемой беременности. Наличие препаратов, не имеющих выраженных побочных эффектов, позволяет использовать КОК с целью контрацепции среди подростков.

Центр подростковой гинекологии, кроме работы по охране репродуктивного здоровья, ставит перед собой цель адаптации приехавших на учебу девочек в психологическом и медицинском аспекте, включая оздоровление репродуктивной системы, подбора современных контрацептивов

Экономическая эффективность внедрения мероприятий оптимизации ювенильной гинекологии привела, по расчетным данным, к экономии 60 миллионов рублей (экономические потери по Краснодарскому краю, связанные с абортom и гинекологической заболеваемостью как следствием только ранних осложнений аборта) Расчеты затрат для реабилитации и лечения поздних осложнений аборта показывают экономию до 350-400 миллионов рублей с учетом использования высокотехнологичных методов лечения

Количество родов впервые превысило количество абортов на 53 437 родов приходится 49 523 аборта (за 7 лет произошло снижение абсолютного количества абортов на 61,8%, а количество родов возросло на 23,9%) Произошло увеличение количества родов на 1217, что составило 102,2% по отношению к 2005 г

Планомерная работа привела к увеличению использования низкодозированных КОК до 165 на 1000 женщин фертильного возраста в 2006 году, что выше, чем в предыдущие годы на 69,7% Динамика использования КОК в крае за 8 лет представлена на рис 4

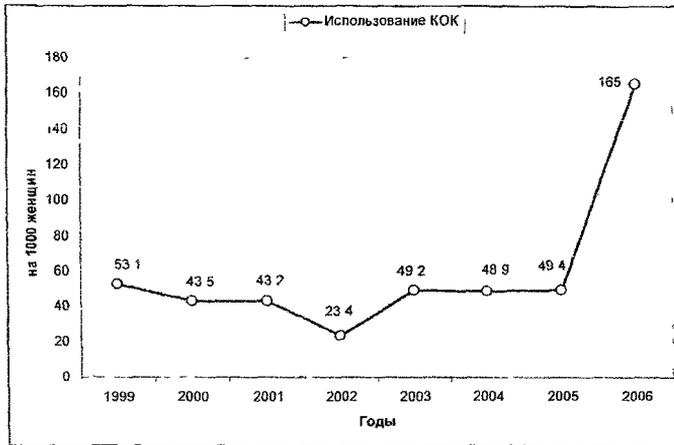


Рис. 4 Динамика использования КОК на 1000 женщин фертильного возраста по краю за 8 лет

В эти же годы развивались важные в повышении гинекологической помощи высокотехнологичные ее виды гистероскопия, лапароскопия, ультразвуковая диагностика и проведение под контролем УЗ манипуляций, а также внедренная на базе кафедр эмболизация маточных сосудов при миомах матки

В 2006 г по сравнению с 2005 г произошло снижение нарушений МЦ среди 15-17 летних на 34,96, а среди 1-14 летних – на 201,39/1000 девочек соответствующего возраста, нарушений МЦ в репродуктивном возрасте за этот же период на 8,1%, а в перименопаузальном периоде на 7,7%

Проводимая планомерная работа, внедрение методов определения нарушений гормонального гомеостаза, назначения гормональных контрацептивов как с целью предохранения от беременности, так и для профилактики осложнений проведенного аборта и лечения гинекологической патологии, в первую очередь нарушений МЦ и воспалительных процессов, способствовала достоверному снижению в 2005-2006 г г гинекологической заболеваемости в пубертатном, раннем репродуктивном и репродуктивном возрастах. воспалительных болезней – на 9,6%, нарушений менструации – на 14,7%.

Достоверно увеличено число потребительниц средств ЗГТ с 1,8% до 4,12% (в городах)

При повторном тестировании по шкале депрессии после лечения препаратами ЗГТ снижение отмечено у каждой пациентки от 4-х до 11-ти ($8\pm 1,8$) баллов В среднем по группе результат $43,3\pm 1,4$, в подгруппе с исходным состоянием без депрессии $38,8\pm 0,8$, в подгруппе с исходной легкой депрессией $45,2\pm 1,1$ баллов

Выводы.

1. Воспроизводство населения Краснодарского края в конце XX начале XXI века имеет однонаправленные тенденции со страной в целом, достоверно отличаясь более ранним началом депопуляционных процессов («русский крест» реализуется в 1990 г) и существенно большими показателями естественной убыли населения, что детерминировано климатогеографическими особенностями региона, непомерной агрохимической нагрузкой на большей части территории края, потреблением пищевых продуктов и воды, содержащих токсиканты.

2 Ухудшение РЗ обусловлено постоянно возрастающей гинекологической заболеваемостью во все возрастные периоды жизни суммарные показатели составляют 12,4% до 18 лет, 45,8% приходится на возраст 18-45 лет, старше 45 лет - 41,8%

3 «Пик» гинекологической заболеваемости в возрасте 0-18 лет приходится на возраст $15,4\pm 1,2$ года, 18-45 лет - $35,2\pm 1,1$ года, старше 45 лет - $49,7\pm 0,8$ лет.

4. Соматическое здоровье женского населения характеризуется существенным превышением статистических показателей по РФ болезни сердечно-сосудистой системы – на 4,7%, дыхательной – на 11,3%, заболеваний желудочно-кишечного тракта – на 17,6%, эндокринной патологии – на 5,9%, заболеваний молочных желез на 3,7%

5 Бесплодный брак, частота которого возрастает от 13,7% в 2000 г до 17,9% в 2006 г, является интегральным показателем репродуктивного неблагополучия в регионе, обусловленного не только социально-экономическим, агроэкологическим, климатогеографическим воздействием на среду обитания, но и психологическими изменениями личности, семьи, общества, максимально выраженных у девушек с

гинекологическими заболеваниями и нарушениями и у женщин, состоящих в бесплодном браке

6. Гинекологическая заболеваемость девочек и девушек-подростков высоко коррелирует с частым и длительным лечением угрозы невынашивания беременности у их матерей, в основном препаратами гормонов желтого тела (маловесные – 3,9%, макросомия – 12,9%, адренархе 24,2%). Следует считать доказанным влияние хронической при беременности и/или острой в родах гипоксии на становление РС, в частности ЗПР. Эти же контингенты характеризуются снижением иммунного статуса, повышением инфекционной (ОРВИ, ветряная оспа, скарлатина) и соматической заболеваемости аллергического и эндокринного генеза

7. Эндокринно-детерминированные заболевания, имея тенденцию к возрастанию, достигли у женщин репродуктивного возраста величин, сопоставимых с воспалительными заболеваниями 29,4% и 32,1%. Доминирующими в структуре гинекологической заболеваемости являются миомы, аденомиоз, их сочетание, нарушения МЦ, аномальные маточные кровотечения с соответствующими возрастными пиками. Преобладание воспалительных заболеваний в возрастной группе 20-24 года связано с абортom первой беременности, частой сменой половых партнеров и высокой распространенностью ИППП.

8. Особенности менопаузального периода жительниц Кубани следует считать его более раннее начало ($47,6 \pm 1,5$ лет), проявляющееся психологическими ($37,8 \pm 2,6$ лет), вегето-сосудистыми ($38,5 \pm 3,4$ лет) и урогенитальными ($41,7 \pm 2,4$ лет) нарушениями. Достоверно более частая соматическая заболеваемость (2-2,5 на 1 женщину), в среднем на 1 женщину приходится 3,1 заболеваний в репродуктивном и 3,9 в менопаузальном периодах.

9. Особенности гормонального гомеостаза всех женщин с эндокринно-обусловленными заболеваниями половых органов являются изменения экскреции пролактина: повышенная до 45 лет (пубертатный и репродуктивный) и сниженная в менопаузальном периоде. Во все возрастные периоды уровень экскреции пролактина коррелирует с экскрецией кортизола, тестостерона, 17-ОП. Достоверны различия взаимодействия указанных гормонов у женщин с ожирением и без него ($p < 0,05$).

10. Гормональное воздействие метаболически реализуется через лептин и цитокины, особенно измененные при ожирении в репродуктивном и перименопаузальном периодах: лептин повышается в 3,7 раза, интерлейкины – в 1,7-2,1 раза.

11. Нарушенные взаимоотношения эндокринно-метаболической регуляции гомеостаза трансформируются в выраженную иммунную недостаточность (уровень интерлейкинов снижается на 7,9%, лимфоцитов – на 5,1%, лейкоцитов – на 1,2%, изменяется содержание иммунокомпетентных лимфоцитов практически при всех гинекологических заболеваниях, что, возможно, объясняет высокую частоту заболеваемости женщин с нарушением МЦ в репродуктивном периоде жизни ветряной оспой).

12. Концепция формирования РЗ в конкретных экологических, климатогеографических условиях Кубани базируется на представлении о

взаимобусловленности выявленных настоящим исследованием причинно-следственных детерминант наследственности, лекарственной нагрузки на организм матери будущей девочки, приводящих к увеличению гинекологической заболеваемости в детском и юношеском возрасте, сочетанными с нею соматическими и инфекционными заболеваниями иммуно ослабленных детей и подростков, почти двукратным превышением суммарной заболеваемости в репродуктивном возрасте и полуторакратным – в менопаузальном. В сочетании с агрохимической нагрузкой, повышенной инсоляцией, вредными воздействиями промышленного производства, снижением материального достатка в семьях и психологическими изменениями установок на репродукцию в обществе, проблема репродуктивного здоровья женщин Краснодарского края может рассматриваться как междисциплинарная мультифакториальная проблема, требующая неотложных мероприятий государственных органов управления, изменения организационных основ медицинской помощи женщинам всех возрастных групп, общественного взаимодействия образовательных, гуманитарных и религиозных организаций

13 Разработанная на основании указанной концепции система организационных и лечебно-диагностических мероприятий, основанная на первоочередном использовании методов оптимизации медицинской помощи для улучшения состояния репродуктивной системы девочек, девушек-подростков, женщин фертильного и менопаузального возрастов с использованием современных технологий диагностики и лечения нарушений репродукции, созданием новых структурно-функциональных учреждений (центр подросткового здоровья) с одновременным лечением гинекологических, андрологических, соматических, урологических болезней и психологической реабилитации, выделением групп риска и расширенными лабораторными исследованиями гомеостаза в группах риска нарушений репродукции, в том числе рациональная контрацептивная политика, позволила снизить показатель материнской смертности, улучшить перинатальные показатели, снизить заболеваемость до 18 лет на 6,8%, 18-45 лет – на 10,2%, 46 лет и старше – на 4,9%

Практические рекомендации.

- 1 Диспансеризация девочек в условиях детской поликлиники должна осуществляться с участием детского гинеколога, особенно в группах риска нарушения становления репродуктивной системы дети от длительно леченных во время беременности матерей, при повышенной лекарственной нагрузке
- 2 Прогностическим и ранним диагностическим критерием состояния репродуктивной системы является сочетанное определение экскреции пролактина, 17-ОП, тестостерона. Аномальные их величины должны предусматривать углубленное исследование экскреции лептина, интерлейкинов и определение иммунного статуса. В первую очередь углубленному обследованию подлежат девочки, уже имеющие метаболические изменения в районах с неблагоприятной агроэкологической обстановкой и вредным влиянием других факторов производства

- Целесообразна сплошная этапная диспансеризация девочек, девочек-подростков, женщин фертильного возраста для своевременного прогнозирования, выявления и лечения нарушений РЗ и гинекологической заболеваемости
3. Дальнейшее снижение числа аборт, особенно при первой беременности, возможно только при совместном участии в воспитании подростков работников просвещения (средние школы, ПТУ), здравоохранения (территориальные женские консультации, молодежные центры), общественных и религиозных организаций
 4. Этапная диспансеризация женщин фертильного возраста может быть эффективной только при полноценном всестороннем обследовании девушек в 18 лет при ее переходе с этапа детской поликлиники (детского гинеколога) во взрослую сеть – территориальную поликлинику и женскую консультацию. Дальнейшая диспансеризация, объем обследования и лечения должен определяться состоянием соматического и репродуктивного здоровья, наличием вредных факторов среды обитания и психологическим статусом пациенток
 5. Лечение гинекологических заболеваний, своевременно проводимых традиционными методами, позволяют добиться излечения миом матки – абсолютного при хирургическом и до 60% при консервативных методах лечения, воспалительных заболеваний гениталий у 31,4%, нарушений МЦ в группах до 18 лет у 49,9%, в репродуктивном периоде – у 39,8%, в перименопаузальном – у 27,6%.
 6. Бесплодный брак, своевременно диагностированный при должном обследовании и использовании вспомогательных репродуктивных технологий, позволяет добиться рождения желаемого ребенка почти в 85% наблюдений, в том числе при трубной беременности – 32,7%, яичниковой – 16,8%, мужской инфертильности – 21,7%, при инсеминации – у 9,6% и ЭКО – у 19,2%
 7. Увеличение числа и тяжести болезней системы репродукции менопаузального возраста предусматривает своевременное оздоровление женщин в позднем репродуктивном возрасте, применительно к условиям Кубани в 39-43 года - «пик гинекологической заболеваемости» опухоли матки и яичников - 39,7 лет, эндометриоз – 40,3 года, эрозия шейки матки – 42,3 года
 8. ЗГТ менопаузальных нарушений, основанное на осознанном выборе метода самой пациенткой, длительностью 3-5 лет, в том числе у соматически отягощенных женщин при индивидуальном подборе препарата с учетом пути введения, позволяют нивелировать психологические проблемы климактерия у 70%, урогенитальные – у 87%, вегето-сосудистые - у 80%, обменно-эндокринные – у 17%, достоверного увеличения ДЗМЖ и болезней системы кровообращения и ЖКТ не происходит. Имевшее место до менопаузы повышение пролактина нивелируется назначением дофаминэргических фитопрепаратов.

- 9 Этапная диспансеризация девочек, девушек-подростков, женщин фертильного и менопаузального возраста, с учетом социально-экономических, экологических, психологических факторов жизни, осуществляемая совместной деятельностью врачей различных специальностей, позволяет снизить заболеваемость до 18 лет в целом на 49,9%, 18-35 лет – на 39,9%, 36-45 лет – на 31,6%, 46 лет и старше на 27,7%

Список опубликованных научных работ по теме диссертации.

Монография:

1 Карахалис Л.Ю. Репродуктивное здоровье жительниц Краснодарского края пути его улучшения – Краснодар: Изд-во Сов Кубань, 2007 – 124 с

Статьи:

2 Карахалис Л.Ю., Федорович О.К., Савченко В.А. Влияние некоторых факторов на репродуктивное здоровье жительниц Кубани // Актуальные проблемы перинатологии» сб науч материалов – Анапа, 2002 – С 29-32

3. Карахалис Л.Ю., Федорович О.К., Мекленбурцева Т.Ф. Подход к лечению больных с урогенитальными расстройствами в климактерическом периоде // Актуальные проблемы перинатологии» сб научных материалов – Анапа, 2002 – С 32-34

4 Федорович О.К., Карахалис Л.Ю., Двуреченская О.В. Влияние трехфазного дезогестрелсодержащего контрацептива на гиперандрогению // АГ-инфо – 2002 – № 3 – С. 35-37

5 Карахалис Л.Ю., Федорович О.К. Диагностика нарушений репродуктивной системы // Пренатальная диагностика и беременность высокого риска: сб статей. – Ростов/Д, 2003 – С 242-244.

6 Карахалис Л.Ю., Федорович О.К. Шестилетний опыт применения тиболона при лечении климактерических расстройств // Рос вестн акушера-гинеколога – 2003 – № 5 – С 52-54

7 Федорович О.К., Карахалис Л.Ю., Двуреченская О.В. Свещинская И.И., Червонная И.Ю. Системная энзимотерапия в коррекции нарушений гемостаза, возникающих при приеме контрацептивов // Рос вестн акушера-гинеколога – 2003 – № 5 – С 69-72

8 Карахалис Л.Ю. Современные проблемы диагностики репродуктивного здоровья и коррекция нарушений // Успехи современного естествознания материалы науч-практ конф «Актуальные проблемы охраны здоровья матери и ребенка» – М, Краснодар, 2003 – Прил № 1. – С 353-355

9 Карахалис Л.Ю., Федорович О.К. Использование низкодозированных комбинированных оральных контрацептивов в интергенетическом интервале // Гинекология. – 2005. – Т 7, № 3 – С 187-188

10 Карахалис Л.Ю. Репродуктивный потенциал и его влияние на состояние репродуктивного здоровья женщин 45-55 лет // Кубан науч мед вестн. – 2006 – № 1-2 (82-83) – С. 30-35

11 Карахалис ЛЮ, Федорович ОК Роль контроля пролактина при назначении заместительной гормонотерапии у женщин в постменопаузе // Кубан. науч мед вестн – 2006. – № 1-2 (82-83) – С 36-37

12. Карахалис ЛЮ, Федорович ОК Профилактически-реабилитационное лечение женщин с гиперандрогенией после родов // Рос. вестн акушера-гинеколога – 2006. – № 2. – С. 55-59

13 Карахалис ЛЮ, Федорович ОК Дифференцированное применение комбинированных пероральных контрацептивов // Акушерство и гинекология – 2006 – № 6 – С 51-53

14 Карахалис ЛЮ, Федорович ОК Характеристика приливов у женщин разных возрастных групп // АГ-инфо – 2006 – № 2 – С 26-29

15 Карахалис ЛЮ Федорович ОК. Влияние экстрагенитальной, гинекологической патологии в позднем репродуктивном возрасте и перименопаузе на возникновение миом матки // Кубан науч мед вестн. – 2006. - №3-4(84-85) – С 45-50.

16. Карахалис ЛЮ Метаболические и сосудистые нарушения в репродуктивном возрасте и их роль в разработке прогноза перименопаузальных осложнений // Системный анализ и управление в биомедицинских системах – 2006. – Т 5, №4 – С 746-750

17. Карахалис ЛЮ Проблемы урогенитальной дистрофии у женщин репродуктивного и перименопаузального возрастов // Кубан науч. мед вестн – 2007 – №1-2 (94-95). – С 63-68.

18. Карахалис Л.Ю Клиническая характеристика различных возрастных групп женщин с нарушениями овариально-менструальной функции в зависимости от массы тела // Russian J of Immunology – 2007. – Vol 9 – № 4 – P.53-62

Тезисы:

19. Karakhalis L.Y. Comparative study of Marvelon and Mersilon in adolescents with cervical erosions // Contraception Reproductive Health Care / The 6th Congress of the European Society of Contraception Ljubljana, 2000 – P 89.

20 Карахалис ЛЮ, Федорович ОК. Двуреченская ОВ Особенности течения перименопаузального периода у жительниц Кубани // Актуальные вопросы оперативной гинекологии и репродукции человека сб науч тр – Анапа, 2001 – С 208-209

21 Карахалис ЛЮ, Федорович ЛЮ, Мекленбурцева ТФ Анкетирование женщин с урогенитальными расстройствами в климактерическом периоде для подбора патогенетической терапии // Материалы IV Рос науч форума «Охрана здоровья матери и ребенка» – М, 2002 – С 170-171

22. Карахалис ЛЮ Выбор метода контрацепции в возрасте пременопаузы // Материалы IV Рос форума «Мать и дитя» – М 2002 – Т 2 – С 175-176

23. Карахалис ЛЮ Коррекция нарушений в пременопаузе // Материалы IV Рос. форума «Мать и дитя» – М, 2002 – Т 2– С 176-177

24 Кудлай Н Ю , Карахалис Л Ю , Федорович О К Немсдикаментозная коррекция гиперлипидемических состояний у больных с менопаузальным синдромом // Материалы IV Рос форума «Мать и дитя» – М , 2002 – Т. 2 – С. 198-199.

25.Кудлай Н Ю , Карахалис Л Ю., Федорович О К Применение лазеротерапии у женщин с климактерической кардиалгией // Материалы IV Рос форума «Мать и дитя» – М , 2002 – Т 2 – С 199-200

26 Карахалис Л Ю Репродуктивное здоровье жительниц Краснодарского края // Материалы IV Рос форума «Мать и дитя» – М , 2002 – Т 1. – С 41-42.

27 Карахалис Л Ю. Контрацепция у женщин в возрасте пременопаузы // Профилактика, диагностика и лечение гинекологических заболеваний: тез междунар. конгр – М , 2003. – С 105

28.Карахалис Л Ю , Федорович О К Профилактика остеопоротических нарушений при гиперандрогенных состояниях у женщин репродуктивного возраста // Материалы V Рос форума «Мать и дитя» – М., 2003 – С. 354-355

29 Федорович О К., Карахалис Л Ю , Ковтун Н.Б. Оценка эффективности дезоэстрелсодержащего КОК при лечении генитального эндометриоза // Успехи современного естествознания материалы науч -практ конф «Диагностические аспекты в вопросах перинатологии» – М , Краснодар, 2004. – Прил. № 2. – С. 185-187

30 Федорович О К , Карахалис Л.Ю., Ковтун Н.Б Современные аспекты коррекции предменструального синдрома // Успехи современного естествознания материалы науч -практ конф. «Диагностические аспекты в вопросах перинатологии» – М , Краснодар, 2004. – Прил №2 – С 187-188

31 Федорович О К , Карахалис Л Ю Некоторые аспекты репродуктивного здоровья // Материалы VII Рос форума «Мать и дитя» – М , 2005 – С 658

32 Федорович О К , Карахалис Л Ю , Ковтун Н.Б Особенности течения предменструального синдрома у жительниц Краснодарского края // Современные проблемы диагностики и лечения нарушений репродуктивного здоровья женщин сб науч.-практ материалов съезда акушеров-гинекологов ЮФО – Ростов/Д, 2005 – С 190-192

33. Карахалис Л Ю Социально-медицинские аспекты репродуктивного периода // Современные проблемы диагностики и лечения нарушений репродуктивного здоровья женщин сб науч-практ. материалов съезда акушеров-гинекологов ЮФО – Ростов/Д, 2005 – С 203-205

34.Karakhalis L , Fedorovich O., Kovtun N. Using Drospirenon-containing contraceptive by women with hyperandrogenia // Contraception Reproductive Health Care / The 9th Congress of the European Society of Contraception Istanbul, 2006 – P 57

35 Карахалис Л Ю Эндокринно-обменные нарушения в различные возрастные периоды жизни женщины // Материалы VIII Рос форума «Мать и дитя» – М , 2006 – С 404-405.

36 Карахалис Л Ю, Федорович О К Влияние нарушений в репродуктивном возрасте на течение перименопаузального периода // Материалы VIII Рос форума «Мать и дитя» – М, 2006 – С 405-406

37 Федорович О К, Карахалис Л Ю, Каменских Г В Антиминералокортикоидное действие гестоденсодержащих контрацептивов // Материалы VIII Рос форума «Мать и дитя» – М, 2006 – С 545-546.

38 Карахалис Л.Ю., Федорович О К Применение препаратов заместительной гормонотерапии с целью коррекции расстройства настроения в перименопаузе // Материалы первого регион форума «Мать и дитя» – Казань, 2007 – С 255-256

39 Карахалис Л Ю Влияние ожирения на возрастные изменения содержания сывороточных ИЛ-4 и ИЛ-1 β у женщин с нарушениями овариально-менструальной функции // Russian J of Immunology – 2007. –Vol. 9 – №4. – Р 78-79

Изобретения:

40 Способ гормональной контрацепции пат 2222331 Рос Федерация МПК⁷ А 61 К 31/56, 31/57, А 61 Р 15/18 / Федорович О К., Карахалис Л Ю, Двуреченская О В, заявитель и патентообладатель Федорович О К, Карахалис Л Ю, Двуреченская О В. – № 2002107339, заявл 22 03.2002, опубл 27 01 2004, Бюл № 3 – 2 с.

41.Способ определения нарушений гормонального статуса у женщин пат 2225009 Рос Федерация . МПК⁷ G 01 N 33/74 / Федорович О К, Карахалис Л Ю, Двуреченская О В, заявитель и патентообладатель Федорович О К, Карахалис Л Ю, Двуреченская О В – № 2002112502, заявл 13 05 2002, опубл. 27.02 2004, Бюл № 6, -5 с

Карахалис Людмила Юрьевна
Репродуктивная система женщины в различные возрастные
периоды жизни

Проведен анализ состояния репродуктивной системы у женщин различных возрастных групп в зависимости от окружающей среды и медико-демографической ситуации. Расширены представления о патогенезе нарушений, возникающих в репродуктивной системе при изменении цикличности менструаций и повышении массы тела. Разработан и внедрен комплексный подход к лечению нарушений в репродуктивной системе в разновозрастных группах и проведена оценка эффективности терапии с позиции клинического выздоровления, нормализации гормональных и иммунологических показателей и восстановления фертильности в возрасте репродукции, повышения качества жизни в перименопаузальном периоде и нивелирования симптоматики в пубертатном и постпубертатном периодах, основанной на новых подходах к патогенезу нарушений.

Karakhalis Ludmila
Women's system of reproduction in varying age-specific periods of life.

Women's system of reproduction in different age-specific groups was analyzed depending on environment, demography, and medical situations. Overview pathogenesis of disturbances in reproductive system in the presence menstrual cyclic alteration and increased body weight was enlarged. Comprehensive approach for treatment of abnormalities in reproductive system in various age-specific groups was elaborated and introduced, efficacy of therapy with relation to clinical convalescence, normalization hormone and immunological characteristics, recovery of fertility in reproductive age, improving the quality of life in pubertal, post pubertal, and perimenopausal period was assessed.

Отпечатано в ООО «Оргсервис—2000»
Подписано в печать 04 09 07 Объем 2,88 п л
Формат 60х90/16 Тираж 100 экз Заказ № 05/09-3Т
115419, Москва, Орджоникидзе, 3