

ПРОБЛЕМЫ РЕПРОДУКЦИИ

ISSN 1025-7217

Российская Ассоциация Репродукции Человека
Ассоциация гинекологов-эндокринологов России
Российское общество по контрацепции
Ассоциация по менопаузе
Российская ассоциация эндометриоза

Russian Association of Human Reproduction
Russian Association of Gynecologists-Endocrinologists
Russian Society of Contraception
Association of Menopause
Russian Association of Endometriosis

Главный редактор	М.Б.Аншина , Москва, Россия	Editor-in-Chief	M.Anshina , M.D., Ph.D., Moscow, Russia
Зам. главного редактора	Л.Г.Тумилович , Москва, Россия	Associate Editors	L.Tumilovich , M.D., Ph.D., Moscow, Russia
Ассистенты редактора	П.Н.Иванушко , Москва, Россия А.А.Смирнова , Москва, Россия	Senior assistants editor	P.Ivanushko , M.D., Ph.D., Moscow, Russia A.Smirnova , M.D., Moscow, Russia
Редакционная коллегия	Л.В.Адамян , Москва, Россия Э.К.Айламазян , С.-Петербург, Россия Ю.Верлинский , Чикаго, США Д.Голдстейн , Нью-Йорк, США Ф.В.Дахно , Киев, Украина В.М.Здановский , Москва, Россия Е.А.Калинина , Москва, Россия В.И.Карнаух , Самара, Россия А.С.Кауфман , Москва, Россия Л.П.Коврижина , Москва, Россия В.С.Корсак , С.-Петербург, Россия В.И.Кулаков , Москва, Россия Л.Ф.Курило , Москва, Россия В.А.Лукин , Москва, Россия И.Б.Мгалоблишвили , Тбилиси, Грузия А.И.Никитин , С.-Петербург, Россия Т.В.Овсянникова , Москва, Россия А.А.Пищулин , Москва, Россия В.Н.Прилепская , Москва, Россия А.С.Сегал , Москва, Россия А.В.Семенов , Краснодар, Россия В.П.Сметник , Москва, Россия Т.А.Старостина , Москва, Россия Н.Д.Фанченко , Москва, Россия Г.Цех , Брегенц, Австрия Г.Л.Цукерман , Минск, Белоруссия	Editorial Board	L. Adamyan , M.D., Ph.D., Moscow, Russia E.Ailamazyan , M.D., Ph.D., St.-Petersburg, Russia F.Dakhno , M.D., Ph.D., Kiev, Ukraine N.Fanchenko , Ph.D., Moscow, Russia D.Goldstein , M.D., New York, USA E.Kalinina , M.D., Ph.D., Moscow, Russia V.Karnauh , M.D., Ph.D., Samara, Russia A.Kaufman , Moscow, Russia L. Kovrizhina , M.D., Ph.D., Moscow, Russia V.Korsak , M.D., Ph.D., St.-Petersburg, Russia V.Kulakov , M.D., Ph.D., Moscow, Russia L.Kurilo , V.D., Ph.D., Moscow, Russia V.Lukin , M.D., Ph.D., Moscow, Russia I.Mgaloblishvili , M.D., Ph.D., Tbilisy, Georgia A.Nikitin , M.D., Ph.D., St.-Petersburg, Russia T.Ovsyannikova , M.D., Ph.D., Moscow, Russia A.Pischulin , M.D., Ph.D., Moscow, Russia V.Prilepskaya , M.D., Ph.D., Moscow, Russia A.Segal , M.D., Ph.D., Moscow, Russia A.Semenov , M.D., Krasnodar, Russia V.Smetnik , M.D., Ph.D., Moscow, Russia T.Starostina , M.D., Ph.D., Moscow, Russia G.Tsukerman , M.D., Ph.D., Minsk, Belaruss Y.Verlinsky , Ph.D., Chicago, USA V.Zdanovsky , M.D., Ph.D., Moscow, Russia H.Zech , M.D., Ph.D., Bregenz, Austria

Журнал "Проблемы Репродукции" выходит 6 раз в год.
Адрес редакции: 127238 Москва, а/я 54;
тел: (095) 482-4503, e-mail: ansh@corbina.ru

Russian journal of human reproduction is published bimonthly.
Editorial Office: Russia, 127238 Moscow, POB 54;
tel: (095) 482-4503, e-mail: ansh@corbina.ru

© Проблемы репродукции



МедиаСфера

Индексы 72078 - для индивидуальных подписчиков
72079 - для предприятий и организаций

Abstracts	Abstracts	3
Информация для авторов	Information for authors	5
Список сокращений	List of abbreviations	5
ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ РЕПРОДУКЦИИ. ДИСКУССИОННЫЕ СТАТЬИ. ОБЗОРЫ	THEORETICAL AND EXPERIMENTAL ASPECTS OF REPRODUCTION. DEBATES. REVIEWS	
<i>М.Б. Аншина</i> Принципы гормональной диагностики в лечении бесплодия: показания, интерпретация результатов, ошибки (клиническая лекция)	<i>M.B. Anshina</i> Principles of hormonal diagnosis in infertility management: indications, results, interpretation, errors (clinical lecture)	6
<i>А.К. Кириченко, А.П. Милованов, М.И. Базина</i> Современные представления о патогенезе трубной беременности (обзор литературы)	<i>A.K. Kirichenko, A.P. Milovanov, M.I. Bazina</i> The modern conception about pathogenesis of abdominal pregnancy	15
МЕТОДЫ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ЕСТЕСТВЕННОЙ ФЕРТИЛЬНОСТИ ЧЕЛОВЕКА	METHODS FOR RESTORATION OF NATURAL HUMAN FERTILITY	
<i>И.Б. Манухин, О.Б. Кухаркина, М.А. Геворкян, Г.Н. Минкина, А.Я. Макарищев</i> Дифференцированный подход к выбору методики хирургического лечения больных с поликистозными яичниками I и II типов	<i>I.B. Manukhin, O.B. Kukharkina, M.A. Gevorkyan, G.N. Minkina, A.Ya. Makarishchev</i> Differential criteria for the selection of surgical treatment of PCOS patients	20
<i>Л.А. Беляева, Л.В. Адамян, К.И. Жордания, В.Б. Лощенов</i> Диагностическая ценность лазерной флуоресцентной спектроскопии с препаратом аласенс в оперативной гинекологии	<i>L.A. Belyaeva, L.V. Adamyan, K.I. Zhordania, V.B. Loschenov</i> Diagnostic value of laser fluorescence spectroscopy with 5-aminolevulinic acid in operative gynecology	26
Письмо в редакцию	Letter to the Editor	32
ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ РЕПРОДУКТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ	ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES	
<i>О.Л. Тишкевич, А.Б. Жабинская, Е.В. Малышева</i> Клинико-эмбриологическая оценка результатов экстракорпорального оплодотворения в зависимости от возраста пациенток	<i>O.L. Tishkevich, A.B. Zhabinskaya, E.V. Malysheva</i> The woman age and clinico-embriological assesment of IVF outcome	33
<i>О.С. Филиппов</i> Вспомогательные репродуктивные технологии: взгляд через призму биоэтики	<i>O.S. Philippov</i> Assisted reproductive technologies: byoethical problems	38
Новости ВРТ	ART news	41
БЕРЕМЕННОСТЬ И НОВОРОЖДЕННЫЕ	PREGNANCY AND NEWBORNS	
<i>С.В. Калентьева, Г.А. Ушакова</i> Особенности спектра медленных колебаний кардиоритма первобеременных женщин при различных состояниях плода	<i>S.V. Kalentieva, G.A. Ushakova</i> Prediction of abnormal labor in the first pregnancy basing on cardiorhythmographic data	43
<i>З.З. Токова</i> Гестоз, нерешенные вопросы (обзор литературы)	<i>Z.Z. Tokova</i> Gestosis: unsolved problems (a review)	46
<i>Ю.Э. Доброхотова, Г.Т. Сухих, Т.Б. Очан, Л.З. Файзуллин, Э.М. Джобава</i> Роль гемостазиологических нарушений в генезе невынашивания беременности (обзор литературы)	<i>Yu.E. Dobrokhotova, G.T. Sukhikh, T.B. Ochan, L.Z. Fayzullin, E.M. Djobava</i> The role of haemostatic disorders in the genesis of recurrent pregnancy loss (a review)	52
<i>Н.В. Башмакова, О.А. Мелкозерова, Е.А. Винокурова, Н.А. Пепеляева</i> Состояние здоровья новорожденных, рожденных от матерей с угрозой прерывания беременности	<i>N.V. Bashmakova, O.A. Melkozerova, E.A. Vinokurova, N.A. Pepelyaeva</i> Newborns health after threatened abortion treated by duphaston	59
<i>В.А. Бурлев, Н.В. Орджоникидзе, Е.К. Ушницкая, Е.Н. Коноводова, И.И. Лапшина, Н.Е. Кан</i> Биохимический мониторинг у беременных с многоводием инфекционного генеза на фоне терапии	<i>V.A. Burlev, N.V. Ordzhonikidze, E.K. Ushniitskaya, E.N. Konovodova, I.I. Lapshina, N.E. Kan</i> Biochemical monitoring during therapy in pregnant women with hydramnion caused by infection	62
МЕНОПАУЗА	MENOPAUSE	
<i>Т.В. Чеботникова, Г.А. Мельниченко, Е.Н. Андреева</i> Клинические и метаболические проявления климактерического синдрома (обзор литературы)	<i>T.V. Chebotnikova, G.A. Melnichenko, E.N. Andreeva</i> Clinical and metabolic manifestations of menopause (a review)	69

КОНТРАЦЕПЦИЯ

Т.И. Пестова, Е.В. Брюхина, А.М. Дюкарева
Проблемы статистической регистрации некоторых методов контрацепции

АНДРОЛОГИЯ

В.А. Божedomов, Л.З. Фаизуллин, М.А. Николаева, А.С. Жданов, Е.Л. Голубева, И.В. Короткова, Г.Е. Божedomова, О.В. Теодорович
Роль *Mycoplasma hominis* в мужском бесплодии

ПЕРЕВОДЫ

Fertility and Sterility 2003; 12 (Перевод С. Яковенко)
Human Reproduction 2003; 12 (Перевод Н. Зыряевой)
Адреса репродуктологов

CONTRACEPTION

T.I. Pestova, E.V. Bryukhina, A.M. Dyukareva 77
Statistical registration of certain methods of contraception

ANDROLOGY

V.A. Bozhedomov, L.Z. Faizullin, M.A. Nikolaeva, A.S. Zhdanov, E.L. Golubeva, I.V. Korotkova, G.E. Bozhedomova, O.V. Teodorovich 81
Mycoplasma hominis and male reproductive failure

TRANSLATION

Fertility and Sterility 2003; 12 (Translated by S. Yakovenko) 87
Human Reproduction 2003; 12 (Translated by N. Zyraeva) 91
List of e-mail addresses of reproductologists 25

* * *

ABSTRACTS (Russian Journal of Human Reproduction, 2, 2004)

PRINCIPLES OF HORMONAL DIAGNOSIS IN INFERTILITY MANAGEMENT: INDICATIONS, RESULTS, INTERPRETATION, ERRORS (CLINICAL LECTURE)

M.B. Anshina

Clinical and laboratory markers of endocrine disorders leading to infertility are systematized.

Key words: endocrine infertility, hormones, laboratory (page 6—14).

THE MODERN CONCEPTION ABOUT PATHOGENESIS OF ABDOMINAL PREGNANCY

A.K. Kirichenko, A.P. Milovanov, M.I. Bazina

Some aspects of pathogenesis of abdominal pregnancy are presented. The conclusion may be done that autocrine and paracrine factors are responsible for abdominal pregnancy, implantation and placentation. The local circle predisposes to unrestrained aggression of cytotrophoblasts and it does not give a good opportunity for fertilized ovum development.

Key words: abdominal pregnancy, autocrine factors, paracrine factors (page 15—19)

DIAGNOSTIC VALUE OF LASER FLUORESCENCE SPECTROSCOPY WITH 5-AMINOLEVULINIC ACID IN OPERATIVE GYNECOLOGY

L.A. Belyaeva, L.V. Adamyan, K.I. Zhordania, V.B. Loschenov

The aim of this study is elaboration and evaluation of effectiveness of the fluorescent intraoperative diagnosis with the help of laser fluorescence spectroscopy in gynecology. The spectral analysis of excitation of fluorescence pp IX was performed during laparoscopy, laparotomy, hysteroscopy, external gynecologic research and ex vivo in 75 patients with ovarian, uterine, vulvar diseases. High diagnostic value of the fluorescent diagnosis, especially in patients with ovarian cancer, metastases, cervical cancer and endometriosis was revealed.

Key words: fluorescence diagnosis, 5-aminolevulinic acid, spectroscopy, photosensitizer, laser illumination (page 26—32)

ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES: BYOETHICAL PROBLEMS

O.S. Philippov

The most important steps in ART moral and ethic evolution, as well as human embryo status, gametes "market" etc, are reviewed.

Key words: ART, gametes, embryo, ethics (page 38—40)

PREDICTION OF ABNORMAL LABOR IN THE FIRST PREGNANCY BASING ON CARDIORHYTHMOGRAPHIC DATA

S.V. Kalentieva, G.A. Ushakova

Heart rhythm variability (HRV) in women with various labor anomalies during the first pregnancy is observed. Possibility of its use for the prognosis of this complication is considered. Revealed mother's HRV peculiarities are the base for prognosis of the uterus contraction disturbances during labor. Timely use of prophylactic methods and labor anomalies treatment under cardiorhythmographic control decrease the rate of obstetric/perinatal complications and improve the labor outcome for both mother and child.

Key words: pregnancy, labor anomalies; heart rhythm (page 43—45)

GESTOSIS: UNSOLVED PROBLEMS (A REVIEW)

Z.Z. Tokova

Modern views on gestosis pathogenesis are reviewed. The necessity of multisystem approach to the evaluation of this pathology is shown.

Key words: pregnancy, gestosis (page 46—51)

THE ROLE OF HAEMOSTATIC DISORDERS IN GENESIS OF RECURRENT PREGNANCY LOSS (A REVIEW)

Yu.E. Dobrokhotova, G.T. Sukhikh, T.B. Ochan, L.Z. Fayzullin, E.M. Djobava

The role of haemostasis disorders in recurrent pregnancy loss is demonstrated. The significance of some genetic forms of thrombophilia in development of abnormal haemostasis leading to pregnancy loss is considered.

Key words: recurrent pregnancy loss, genetics, thrombophilia, hyperhomocysteinemia, missed abortion (page 52—58)

NEWBORNS HEALTH AFTER THREATENED ABORTION TREATED BY DUPHASTON

N.V. Bashmakova, O.A. Melkozerova, E.A. Vinokurova, N.A. Pepelyaeva

320 women with threatened abortion were examined in order to investigate the influence of Duphaston on

the pregnancy and early neonatal period. 275 women got Duphaston as a part of complex therapy of threatened abortion. The control group consisted of 45 pregnant women with threatened abortion, who had not received progesterone or its analogues. It has been proved that use of duphaston for the threatened abortion therapy decreases the prevalence of preterm labor by 50% and fetoplacental insufficiency 1,8 fold. Correction of progesterone deficiency during gestation leads to prophylaxis of intrauterine fetal growth retardation, improves intra- and postnatal adaptation, decreases the prevalence of hypoxic-ischemic central nervous system damage in newborns and is not accompanied by teratogenic and embryotoxic effects.

Key words: pregnancy, newborns, progesterone, threatened abortion, duphaston (page 59–61)

BIOCHEMICAL MONITORING DURING THERAPY IN PREGNANT WOMEN WITH HYDRAMNION CAUSED BY INFECTION

V.A. Burlev, N.V. Ordzhonikidze, E.K. Ushnitskaya, E.N. Konovodova, I.I. Lapshina, N.E. Kan

The review summarizes data on the proliferative activity and apoptosis in the normal uterine myometrium and leiomyoma and their activity in different phases of the menstrual cycle. The analysis of the changes of proliferative activity and apoptosis under the treatment is performed.

Key words: uterine leiomyoma, proliferative activity, apoptosis, gonadotrophin-releasing hormone agonist (page 62–68)

CLINICAL AND METABOLIC MANIFESTATIONS OF MENOPAUSE (A REVIEW)

T.V. Chebotnikova, G.A. Melnichenko, E.N. Andreeva

Modern approaches to HRT in women with different appearance of climacteric syndrome are presented.

Key words: menopause, estrogen deficiency, climacteric syndrome, bone mineral density (page 69–76)

STATISTICAL REGISTRATION OF CERTAIN METHODS OF CONTRACEPTION

T.I. Pestova, E.V. Bryukhina, A.M. Dyukareva

Real prevalence of hormonal contraception in “small Russian city” was found. The alternative method of reliable statistical registration of barrier methods of contraception was established. Wide circulation of intrauterine devices, traditional for Russia, is caused by excess recommended continuance of intrauterine device usage.

Key words: contraception, pills, barrier contraception, intrauterine device, statistics (page 77–80)

MYCOPLASMA HOMINIS AND MALE REPRODUCTIVE FAILURE

V.A. Bozhedomov, L.Z. Faizullin, M.A. Nikolaeva, A.S. Zhdanov, E.L. Golubeva, I.V. Korotkova, G.E. Bozhedomova, O.V. Teodorovich

The role of *Mycoplasma hominis* in male infertility is considered. The submitted data give the basis to consider *Mycoplasma hominis* as potentially pathogenic microorganism, capable to induce the development of autoimmune reaction against spermatozoa.

Key words: male infertility, *Mycoplasma hominis*, spermatozoa, antisperm antibodies (page 81–86)

Российская Ассоциация Репродукции Человека

XIV международная конференция «Репродуктивные технологии сегодня и завтра»

*Дорогие коллеги, ждём вас на нашей ежегодной встрече, которая состоится в Москве
26–28 сентября 2004 г.*

В программе конференции:

- диагностика и лечение эндокринного бесплодия
- эндоскопия
- новое в индукции суперовуляции
- новое в методах культивирования
- новое в поддержке посттрансферного периода
- профилактика бесплодия: криоконсервация гонад и половых клеток
- синдром гиперстимуляции яичников: пути профилактики
- ВРТ и одноплодная беременность
- беременность после лечения бесплодия
- состояние детей, родившихся в результате лечения бесплодия
- пренатальная диагностика
- преимплантационная генетическая диагностика
- стволовые клетки — есть ли прогресс?

Заявки на участие и бронирование гостиницы присылайте по тел.: (095) 241 4652, e-mail: rahr2004@cms-ivf.ru

Заявки на выступление и тезисы по адресу: ansh@corbina.ru

До скорой встречи!

Председатель Оргкомитета **Е.А. Калинина**
Президент Российской Ассоциации Репродукции Человека **В.С. Корсаков**

Глубокоуважаемые авторы!

Просим Вас обратить внимание на следующий порядок и форму представления рукописей в журнал “Проблемы репродукции”.

Рукописи можно представить непосредственно в редакцию по адресу: 127238 Москва, а/я 54 или по e-mail: ansh@corbina.ru Рукопись должна сопровождаться ясной информацией об отправителе: фамилия, имя, отчество; почтовый адрес (с индексом), тел., факс.

Рукописи подаются в двух экземплярах, на диске или пересылаются по электронной почте: ansh@corbina.ru. Максимальный объем рукописи – 10 машинописных страниц (по 1800 знаков).

Просьба к авторам по возможности соблюдать следующий порядок расположения текста статьи: название на русском и (желательно) на английском языках; фамилии авторов; учреждение(я), в котором(ых) работают авторы; краткое резюме статьи; введение с обоснованием постановки задачи исследования; материал и методы; результаты; обследование; заключение (выводы), краткое резюме и ключевые слова на английском языке; список использованной литературы.

Фотографии к рукописи подписываются с оборотной стороны следующим образом: название статьи, номер рисунка (фото), подпись к фотографии, указание стрелками вверх (↑) и вниз (↓) фотографии.

Рисунки должны иметь номер и подпись под ним.

В библиографии указываются фамилии и инициалы авторов, название цитируемого источника, название и номер периодического издания или монографии, из которого он взят, место и год издания, номера страниц.

Образец: *Folkner D. Movement Characteristics of Sperm. Fertil Steril 1990; 13: 456 — 461.*

Порядковый номер ссылки должен соответствовать порядку его цитирования в тексте. В тексте указывается только порядковый номер цитируемого источника.

В библиографии не должно быть ссылок на собственные или чужие неопубликованные работы, частные письма и мнения.

Редакция просит авторов прилагать к тексту статьи терминологический словарь в том случае, если она содержит редко употребляемые или узкоспециальные термины.

Редакция и издательство не несут ответственности за публикацию материалов из других печатных изданий — это целиком ответственность авторов. Редакция и издательство не несут ответственности за мнения и результаты, изложенные в публикациях, а также за содержание рекламы. Статьи, опубликованные в журнале, не могут быть опубликованы в других печатных изданиях без разрешения издателя.

Просьба указывать ФИО ответственного автора, почтовый адрес и/или e-mail, по которому следует направлять корреспонденцию.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

а-ГнРГ — агонист гонадотропин-рилизинг-гормона
АКТГ — аденокортикотропный гормон
ВРТ — вспомогательные репродуктивные технологии
ГИФТ (GIFT) — перенос гамет в маточные трубы
ГнРГ — гонадотропин-рилизинг-гормон
ДМК — дисфункциональные маточные кровотечения
ЗИФТ (ZIFT) — перенос зигот в маточные трубы
E₂ — эстрадиол
ИКСИ (ICSI) — интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида
ИСМ/ИСД — внутриматочная инсеминация спермой мужа/донора
Корт — кортизол
ЛГ — лютеинизирующий гормон
МЕЗА (MESA) — аспирация сперматозоидов из придатка яичка
ОК — оральные контрацептивы
ПЗД (PZD) — рассечение зоны пеллюцида
ПЕЗА (PESA) — перкутанная аспирация сперматозоидов

СПКЯ — синдром поликистозных яичников
ПРЛ — пролактин
Прог — прогестерон
РИА — радиоиммунологический анализ
СГЯ — синдром гиперстимуляции яичников
СУЗИ (SUZI) — введение сперматозоидов под зону пеллюцида
T₃ — трийодтиронин
T₄ — тироксин
ТЕЗА (TESA) — аспирация сперматозоидов из яичка
Тест — тестостерон
ТТГ — тиреотропный гормон
УЗИ — ультразвуковое исследование
ФСГ — фолликулостимулирующий гормон
ХГ — хорионический гонадотропин
чМГ — человеческий менопаузальный гонадотропин
ЭКО (IVF) — экстракорпоральное оплодотворение
ЭКО и ПЭ (IVF&ET) — экстракорпоральное оплодотворение и перенос эмбриона

Принципы гормональной диагностики в лечении бесплодия: показания, интерпретация результатов, ошибки (клиническая лекция)

М.Б. АНШИНА

Центр Генетической Диагностики, Москва

В статье систематизированы клинические и лабораторные данные, свидетельствующие об эндокринных расстройствах, приводящих к бесплодию или сопутствующих ему. Даны рекомендации по рационализации и минимизации числа лабораторных анализов на этапе обследования пациентов с бесплодием.

Ключевые слова: бесплодие, эндокринология, лабораторный анализ.

Гормональные или эндокринные нарушения могут быть как самостоятельной причиной бесплодия, так и фактором, сопутствующим любой другой его причине. В силу этого, оценка гормональной нормы или патологии является одной из обязательных задач, встающих перед врачом при обращении к нему бесплодной супружеской пары.

Богатство клинической картины эндокринных нарушений позволяет уже при первом знакомстве с пациенткой сформировать гипотезу, т.е. с высокой степенью вероятности предположить отсутствие или наличие тех или иных отклонений в ее гормональном статусе. В свою очередь, широкий спектр лабораторных методов дает возможность объективно измерить содержание гормонов в моче или крови пациента и тем самым подтвердить или опровергнуть выдвинутую гипотезу. Но именно разнообразие и доступность методов количественного определения гормонов привели к явному смещению акцентов с клинической картины на данные лабораторной диагностики, что повлекло за собой неоправданно частое и хаотичное назначение **лишних** лабораторных исследований и неизбежное в таких случаях разочарование в результатах и возможностях лабораторной диагностики в целом. Пренебрежение клинической частью диагностического процесса, неумение сопоставлять и интерпретировать клинические и лабораторные данные приводят к неверной оценке всей клинической ситуации и как следствие — выбору неверной тактики ведения пациентов.

Цель настоящей публикации — попытаться сбалансировать лабораторные и клинические подходы к диагностике и лечению бесплодия, показав их возможности и ограничения.

В целом лабораторный анализ преследует цели:

- помощь в постановке диагноза;
- контроль эффективности лечения.

Применительно к категории пациентов с бесплодием к лабораторной диагностике приходится прибегать для:

- установления причины бесплодия (*оценка фертильности эякулята; диагностика эндокринных нарушений; диагностика инфекций*);

- оценки общего состояния здоровья с целью определения противопоказаний к лечению бесплодия или необходимости предварительного лечения (*клиническая, биохимическая, цитологическая лабораторная диагностика и т.д.*).

В этой лекции мы остановимся только на гормональной лабораторной диагностике.

ЗАДАЧИ ЛАБОРАТОРНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ

- подтверждение или опровержение факта гормональных нарушений, как возможной причины бесплодия;
- контроль эффективности коррекции гормональных нарушений;
- гормональный мониторинг индукции овуляции или суперовуляции;
- диагностика беременности.

Этапы гормональной диагностики

Доаналитический этап:

— клиническая оценка гормонального статуса пациентки = определение показаний к лабораторным исследованиям

— взятие материала для последующего лабораторного исследования

Аналитический этап:

— лабораторный анализ

Послеаналитический этап:

— регистрация результатов

— интерпретация результатов

На каждом из этапов возможны ошибки, нередко имеет место сочетание ошибок на нескольких этапах, что мы попытаемся проиллюстрировать примерами из практики. Хотим подчеркнуть, что все упомянутые больные проходили лечение в известных медицинских учреждениях, а все анализы выполнены в ведущих лабораториях Москвы.

1. **Больная Б.**, 29 лет, первичное бесплодие неясного генеза в течение 8 лет. Больная идеально сложена, никаких признаков нарушения менструальной функции или иных эндокринных расстройств. Нет галактореи, гирсутизма. В течение 1,5 лет многократно производилось определение в крови гормонов, в том числе пролактина (ПРЛ) и гормона роста (СТГ). Результаты (до и в процессе лечения):

ПРЛ (норма до 530) — **688/875/211/446/654**

СТГ (норма до 10) — **54/10/26/5/17/43/4**

Остальные гормоны (ФСГ, ЛГ, E_2 , Прог, Тест, ТТГ, ТЗ, Т4) в норме.

В связи с обнаруженным повышением ПРЛ и СТГ дважды производились КТ и МРТ черепа; патологии не выявлено; назначен парлодел, на фоне которого содержание гормонов никак не менялось.

Вопросы, которые встанут при разборе этого случая:

— Какие были показания к назначению анализов крови на гормоны вообще и на СТГ и ПРЛ в частности?

Ответ: никаких.

— На каком основании у пациентки без каких-либо признаков акромегалии и при наличии резких скачков в концентрации СТГ (54, 4) была заподозрена опухоль гипофиза и назначены соответствующие исследования — МРТ, КТ, да еще двукратно?

Ответ: оснований для подозрения на наличие у больной аденомы гипофиза не было, поскольку опухоль сопровождается **постоянно** повышенной секрецией СТГ, колебания его концентрации в указанном диапазоне при опухоли невозможны. Вопиющее несоответствие лабораторных данных клинике и абсурдность полученных цифр должны были заставить врача заподозрить либо дефект взятия материала, либо дефект в проведении самого анализа. Он обязан был задать вопрос:

— Каковы были условия взятия крови на анализ?

Ответ: кровь для анализа у пациентки брали в разное время суток (от 9 до 16 часов), как правило, после еды. Она никем не была предупреждена о необходимости сдавать кровь утром, натощак.

Таким образом, мы имеем случай:

- *ошибки в определении показаний;*
- *ошибки взятия материала;*
- *ошибки интерпретации результатов*, связанной с явным смещением внимания и доверия в сторону лабораторных, а не клинических данных.

Во что это вылилось для пациентки? В полтора года жизни и большую сумму денег, впустую потраченных на абсолютно ненужное обследование и лечение.

Из всех трех ошибок самой драматичной, именно в силу кажущейся на первой взгляд безобидности, оказалась первая — ошибка в определении показаний к исследованию крови на гормоны. С этого началась вся цепь последующих ошибок врачей и мытарств пациентки. Повторимся: у этой пациентки не было никаких оснований для определения концентрации каких бы то ни было гормонов, тем более СТГ.

2. Анализ крови из одной пробирки в двух разных лабораториях:

ФСГ	13,7	4,2
ЛГ	5,6	6,8
ПРЛ	264	543
E_2	141	92
Прог	5,2	17,2
ДЭА-сульф.	2677	4953

Совпадение результатов определения ЛГ можно признать приемлемым. Остальные представляются показателями разных пациентов, что, кстати, не исключено, как один из вариантов лабораторной ошибки — перепутывание пробирок или регистрационных записей на любом этапе: до, после и во время проведения анализа.

Анализ крови из одной пробирки в двух разных лабораториях:

ХГ	14	87
----	----	----

Анализ крови из одной пробирки в двух разных лабораториях:

FE 3,3 (норма 6,3—17,6) 29,2 (норма: 13,7—26,3)

Hb 151 (норма 120—160) 116 (норма 120—160)

Все это примеры *ошибки в выполнении анализов*. При этом в одном случае речь идет о простейшем из них — определении содержания гемоглобина. Для данного конкретного случая важно, что непосредственно от результатов анализа и только от него зависело дальнейшее лечение гематологического больного. В лабораторию кровь поступила в двух пробирках под разными фамилиями, поскольку у врача возникли сомнения в правильности предыдущих анализов (слепой контроль). Остальное в комментариях не нуждается.

3. **Больная М.**, 26 лет, вторичное бесплодие, трубный фактор; никаких признаков эндокринных нарушений; полное отсутствие гирсутизма и других признаков гиперандрогении; больной назначены и проведены следующие исследования (дважды):

17-КС (норма до 62) — **34/22**

Тестостерон (норма до 0,9) — **0,6/0,4**

ДЭА-сульф. (норма до 2300) — **3690/4210**

Здесь мы видим взаимоисключающие результаты: содержание в моче 17-КС не может быть нормальным при повышенном уровне сывороточного ДЭА-сульф. Отсутствие у больной признаков гиперандрогении, с одной стороны, частота завышенных результатов ДЭА-сульфата, с другой, позволяют предположить, что в этом случае имеет место лабораторная ошибка при определении уровня ДЭА-сульф. Если бы врач не назначил исследования, к которым у больной не было никаких показаний, ему не пришлось бы ломать голову, пытаясь интерпретировать полученные данные, а затем объяснять пациенту, почему он их игнорирует.

В данном случае имеют место две ошибки:

- *ошибка в определении показаний*;
- *ошибка анализа* (скорее всего, связанная с дефектом реактивов, поскольку завышенные показатели ДЭА-сульф. разные лаборатории выдают очень часто).

4. **Больная М.**, 35 лет, вторичное бесплодие, мужской фактор. Никаких признаков эндокринных расстройств или нарушений менструального цикла. Больной назначено стандартное для данного учреждения трехкратное исследование гонадотропных и половых гормонов на 5, 14, 23-й дни цикла и однократное — гормонов щитовидной железы, кортизола и тестостерона.

ФСГ — 9,7/4,0/13,4

ЛГ — 4,3/6,6/16,7

ПРЛ — 478/273/687*

E_2 — 133/267/203

Прог — 0,3/0,4/4,5*(14–45)

ТТГ — 3,22

T3 — 2,15

T4 — 88

Корт — 742 (750)

Тест — 3,1* (2,9)

Заключение: ановуляция, гиперпролактинемия, гиперандрогения.

Назначение: дексаметазон, парлодел.

Однако прицельное обследование показало, что у пациентки 35-дневный овуляторный менструальный цикл, все обнаруженные отклонения связаны с «непопадением» в соответствующие фазы цикла при взятии крови на анализ по стандартной схеме. Бессмысленность самого подхода — трехкратного «по циклу» определения гормонов — даже не приходится комментировать.

В данном примере имеют место:

- *ошибка в определении показаний*
- *ошибка взятия материала*
- *ошибка интерпретации результата*

5. **Больная С.**, 32 года, вторичное бесплодие, нерегулярный менструальный цикл. В момент обращения к врачу задержка на 2 недели; из сосков обеих молочных желез — капельное отделяемое молозива.

ПРЛ — 1934 (норма до 530)

ФСГ — 7,4

ЛГ — 11,2

Заключение: гиперпролактинемия.

Назначение: парлодел.

6. **Больная К.**, 29 лет, вторичное бесплодие, нерегулярный менструальный цикл, в момент обращения к врачу задержка на 2 недели; из сосков обеих молочных желез — капельное отделяемое молозива.

ПРЛ — 1723

ФСГ — 0,72

ЛГ — 0,44

Заключение: гиперпролактинемия.

Назначение: парлодел.

Эти случаи интересны сходством пациентов в клинической картине, повышении уровня пролактина, заключении врача и назначении лечения.

Однако при внимательном взгляде на результаты определения гормонов (ПРЛ, ФСГ, ЛГ), становится понятно, что в первом случае имеет место противоре-

чие — столь значительное повышение уровня ПРЛ должно было бы привести к подавлению секреции ФСГ и ЛГ. Такое противоречие может быть объяснено либо транзиторным всплеском ПРЛ, либо лабораторным дефектом его определения. Полученные показатели не могут служить объяснением нерегулярности менструального цикла у данной пациентки, так же как назначенное лечение нельзя считать ни обоснованным, ни правильным. Врач обязан был повторить исследование. Таким образом, в данном случае были допущены:

- *ошибка анализа*
- *ошибка интерпретации*

В случае с пациенткой К. на первый взгляд полученные показатели конкордантны, поскольку повышение уровня ПРЛ сочетается с низкими показателями ФСГ и ЛГ, что рассматривается как патогенетический механизм нарушения менструальной функции при гиперпролактинемии. Однако оказалось, что больная в момент взятия у нее крови на анализ была беременна. Именно при беременности точно также наблюдается повышение уровня ПРЛ и снижение секреции гонадотропинов. В данном случае имела место:

- *ошибка интерпретации*, связанная либо с незнанием этого факта, либо с упущением вероятности еще одного толкования полученных результатов. Назначение парлодела и в этом случае неверно.

7. **Следующий пример** касается не практической, а научной работы. В процессе выполнения докторской диссертации автор изучал гормональный профиль (ФСГ, ЛГ, эстрадиол) больных раком яичников. Контрольную группу составили женщины, проживавшие в доме престарелых.

Оказалось, что средний уровень ЛГ в контрольной группе составляет 122 мМед/мл, эстрадиол 127 пг/мл, в то время как в исследуемой — 80 мМед/мл и 26 пг/мл соответственно. Разница достоверна. Был сделан вывод: недостаточное подавление секреции ЛГ при высоком уровне эстрадиола в менопаузе — этиологический фактор развития рака яичников.

Однако при изучении индивидуальных показателей сразу стало понятно, что средние значения сыровоточного ЛГ и эстрадиола оказались завышенными из-за резко повышенного их содержания всего у двух женщин.

ЛГ	Эстрадиол
34	51
77	27
81	13
54	43
67	46
1176	764
1789	1322
92	38
97	32
85	28

и т.д.

Здесь не обсуждается корректность статистической обработки данных. Хотим обратить внимание на другое: эти показатели принадлежали двум беременным медсестрам, работавшим в доме престарелых. Из-за

использования неспецифических реактивов ХГ дал перекрестную иммунологическую реакцию с ЛГ — отсюда неправдоподобно высокие цифры «ЛГ» у беременных медсестер. Некритическое отношение к полученным цифрам содержания в крови эстрадиола также привело к искажению общей картины.

В данном примере имеет место:

- *ошибка анализа* (использование неспецифических реактивов);
- *ошибка интерпретации* (статистической обработки и выводов).

В приведенных выше примерах первой и наиболее частой была ошибка в определении показаний к исследованию содержания гормонов, которая является, как правило, следствием:

- неправильной клинической оценки гормонального статуса пациентки;
- нечеткой постановки задачи.

КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСА ПАЦИЕНТКИ

В результате клинической оценки гормонального статуса пациентки врач должен ответить на следующие вопросы:

- Есть ли у пациентки показания к определению содержания гормонов?
- Если да, то какие именно гормоны надо исследовать?
- Каким методом?
- В каком субстрате (крови, моче)?

Для того, чтобы ответить на эти вопросы, надо знать клиническую картину и лабораторные маркеры

основных эндокринных нарушений, ведущих к бесплодию, методы определения гормонов и условия взятия материала для их определения. При этом должен быть соблюден принцип оптимальности:

- минимум исследований
- минимум затрат и времени на обследование
- максимум информации

Два основных инструмента клинической диагностики обычно использует врач при оценке эндокринного статуса пациентки: беседу (сбор анамнеза) и осмотр. При этом вся получаемая информация пропускается сквозь призму возможных эндокринных расстройств, которые могут быть причиной бесплодия.

Симптомы эндокринных заболеваний можно разделить на специфические (патогномичные), которые однозначно или почти однозначно указывают на то или иное заболевание, их, к сожалению, очень немного (например, экзофтальм или гиперпигментация), и неспецифические, которые свойственны очень многим заболеваниям и состояниям (например, слабость). Как правило, каждый гормон имеет несколько органов или тканей-мишеней и соответственно отвечает не за один, а за группу клинических проявлений. Поэтому при осмотре или беседе с пациенткой врач, «зацепившись» за один признак, должен проверить наличие других, сцепленных с ним симптомов. Несмотря на множество признаков, которые подлежат интерпретации, стандартный путь клинической оценки эндокринного статуса занимает обычно не более 10 мин.

Ниже перечислены наиболее распространенные признаки, на основании которых у врача формируется предварительное суждение о наличии или отсутствии у больной гормональных нарушений.

Жалобы (сбор анамнеза)

Признаки, характеризующие самочувствие	Гипотеза (характер гормональных нарушений)
Стеничность:	
слабость, вялость, утомляемость и т.д.	гипофункция щитовидной железы, гипер- и гипокортицизм
Сон:	
бессонница	гиперфункция щитовидной железы
сонливость	гипофункция щитовидной железы
Артериальное давление:	
пониженное	гипофункция щитовидной железы, гипокортицизм
повышенное	гиперфункция щитовидной железы, гиперкортицизм
Аппетит:	
повышенный	гиперфункция щитовидной железы, гипоталамический синдром
пониженный	гипофункция щитовидной железы
Потливость:	
повышена	гиперфункция щитовидной железы
снижена	гипофункция щитовидной железы
Нервозность	гиперфункция щитовидной железы
Приступы сердцебиения	гиперфункция щитовидной железы

Продолжение таблицы на с. 10

Продолжение таблицы «Жалобы»

Признаки, характеризующие самочувствие	Гипотеза (характер гормональных нарушений)
Депрессия	гипофункция щитовидной железы, гипоестрогения
Головные боли	гиперфункция щитовидной железы, гиперпролактинемия, как патологический процесс в головном мозге
Приливы	гипергонадотропное состояние, гиперфункция щитовидной железы
Зябкость	гипофункция щитовидной железы
Нарушение сексуальной функции	может быть при любой эндокринной патологии, заставляет более пристально искать конкретный источник
Температура тела:	
повышена	гиперфункция щитовидной железы
понижена	гипофункция щитовидной железы
Особенности поведения:	
суетливость	гиперфункция щитовидной железы
плаксивость*	гиперфункция щитовидной железы
агрессивность*	гиперфункция щитовидной железы
возбудимость*	гиперфункция щитовидной железы
заторможенность	гипофункция щитовидной железы
Нарушение мочеиспускания	может быть признаком гипоестрогении
Поносы	гиперфункция щитовидной железы, гипокортицизм, гипопаратиреоз
Запоры	гипофункция щитовидной железы

Примечание. * — если эти симптомы возникают циклически, то чаще всего они являются проявлением ПМС, а не эндокринной патологии.

Легко заметить, что все симптомы, характеризующие самочувствие, являются неспецифическими, однако сочетание нескольких из них позволяет предположить наличие определенных эндокринных расстройств. Например, если у больной бессонница, плаксивость, потливость, приступы сердцебиения, повышенное артериальное давление и др. симптомы, трудно не заподозрить

у нее гиперфункцию щитовидной железы. Но необходимо помнить, что встречается и моносимптомная гиперфункция щитовидной железы, например, когда единственной жалобой является бессонница, или приступы пароксизмальной тахикардии, или др. Как правило, группа неспецифических симптомов интерпретируется вкупе с находками, полученными при осмотре.

Осмотр

Телосложение:

по мужскому типу	гиперандрогения
подростковое	гиперфункция щитовидной железы, гипергонадотропный гипогонадизм
гиперстеничное	гипофункция щитовидной железы, гиперандрогения
астеничное	гипергонадотропный гипогонадизм, гиперфункция щитовидной железы

Рост*:

патологически низкий	гипофункция щитовидной железы, гипопитуитаризм, дисгенезия гонад
патологически высокий	гипергонадотропный гипогонадизм, гиперфункция щитовидной железы, акромегалия

Вторичные половые признаки

молочные железы:

гипоплазия	гипоестрогения
гипертрофия	гиперэстрогения

Продолжение таблицы на с. 11

Продолжение таблицы «Осмотр»

соски:	
бледные	гипоэстрогения
гиперпигментированные	гиперэстрогения
плоские	гипоэстрогения, гипопрогестеронемия
галакторея	гиперпролактинемия
оволосение:	
гирсутизм	гиперандрогения
Масса тела:	
ожирение	гипоталамический синдром, гиперкортицизм, гипофункция щитовидной железы, гипопролактинемия (синдром Морганьи—Мореля—Стюарта, опухоли мозга)
дефицит массы тела	гиперфункция щитовидной железы, гипокортицизм, гипопитуитаризм
Состояние кожи и ее придатков (кожа — зеркало эндокринной системы)	
цвет:	
бледность	гипофункция щитовидной железы
гиперемия (плетора лица)	гиперкортицизм
пигментация в местах трения одежды (симптом “грязной шеи”)	гиперинсулинизм
пигментация диффузная	гипокортицизм (бронзовая болезнь)
пигментация складок, рубцов, межфаланговых суставов	гиперкортицизм
пигментация пятнистая	гипопитуитаризм
витилиго	гиперфункция щитовидной железы, гипокортицизм
сухость	гипофункция щитовидной железы, гипопитуитаризм
влажность	гиперфункция щитовидной железы
акне	гиперандрогения, гиперкортицизм
стрии	гипоталамический синдром, гиперкортицизм
волосы:	
облысение очаговое	гиперфункция щитовидной железы
поредение, ломкость, сухость, жирность	гипофункция щитовидной железы, гипоэстрогения
выпадение латеральной части бровей	гипопитуитаризм
отсутствие волос на лобке и под мышками	гипопитуитаризм, гипокортицизм
отсутствие бровей	гипофункция щитовидной железы, гипокортицизм
дермографизм резко выраженный	гиперфункция щитовидной железы
ногти:	
ломкость	гипофункция щитовидной железы
гиперкератоз	гипофункция щитовидной железы
явления себореи	гиперандрогения, гиперкортицизм
ксантоматозные пятна	гипофункция щитовидной железы
Особенности облика	
экзофтальм двусторонний	гиперфункция щитовидной железы, опухоль мозга (возможна гиперпролактинемия)
экзофтальм односторонний	опухоль мозга (возможна гиперпролактинемия)
тремор кистей	гиперфункция щитовидной железы
отечность	гипофункция щитовидной железы
крыловидные шейные складки	гипогонадизм (синдром Шерешевского—Тернера)
Сопутствующие заболевания	Именно их наличием могут быть объяснены симптомы, приписываемые при других условиях эндокринным расстройствам

Примечание. * — гормональные нарушения сказываются на формировании роста, если начинаются до наступления половой зрелости.

Данный список не исчерпывает всего спектра гормональных нарушений, которые могут быть причиной бесплодия. Кроме того, необходимо помнить, что тяжелые неэндокринные заболевания (печени, почек и др.) могут приводить к тем же гормональным нарушениям и эндокринному бесплодию. Однако при всем многообразии клинических симптомов число гипотез (гормональных нарушений) весьма и весьма ограни-

чено, соответственно этому должно быть ограничено и число исследований, которые могут быть сделаны для их проверки. Ниже приведен список наиболее распространенных гормональных нарушений, ведущих к бесплодию или сопутствующих ему, с указанием гормонов, содержание которых следует определять, и субстрата, который следует использовать при выполнении анализа.

Основные патологические состояния, ведущие к эндокринному бесплодию или сопутствующие ему

Гипотеза	Содержание гормона	Субстрат
Гиперпролактинемия	Пролактин	Кровь
Гипофункция щитовидной железы	ТТГ*	Кровь
Гиперфункция щитовидной железы	ТТГ*	Кровь
<i>*Комментарий: наличие обратной связи между гипофизом и щитовидной железой гарантирует изменение уровня ТТГ при нарушении функции щитовидной железы в любую сторону. В том случае, если уровень ТТГ не изменен, гипотезу о патологии функции щитовидной железы надо отбросить; в случае, если уровень ТТГ повышен или снижен, уже эндокринолог будет назначать дополнительное обследование.</i>		
Гиперкортицизм	Кортизол	Кровь
Гипокортицизм	Кортизол	Кровь
Гипергонадотропизм	ФСГ*	Кровь
Гипогонадотропизм	ФСГ*	Кровь
<i>*Комментарий: нет смысла определять содержание обоих гонадотропинов, поскольку ФСГ является более чувствительным и специфичным маркером как гипо-, так и гипергонадотропных состояний. ЛГ может быть повышен при овуляторном пике, СПКЯ; понижен при гиперпролактинемии в большей степени, чем ФСГ.</i>		
Гиперандрогения	17-КС*	Моча
<i>*Комментарий: 17-КС являются метаболитами всех андрогенов. Поэтому, если уровень 17-КС в норме, содержание многочисленных фракций андрогенов в крови можно не исследовать. Если 17-КС повышены, встает задача установить источник гиперандрогении. При этом идеальным маркером является уровень 17α-гидроксипрогестерона в крови, поскольку этот стероид вырабатывается исключительно надпочечниками.</i>		
<i>В случае, когда гиперандрогения при первом же осмотре пациентки не вызывает сомнений, для экономии времени обследования одновременно назначают анализ мочи на 17-КС для подтверждения факта гиперандрогении и 17α-гидроксипрогестерона в крови для выявления ее источника.</i>		

Таким образом, для подтверждения/опровержения клинической гипотезы у одной пациентки, как пра-

вило, достаточно исследовать содержание одного гормона:

ФСГ	При подозрении на гипер- или гипогонадотропную аменорею
ТТГ	При подозрении на патологию функции щитовидной железы
ПРЛ	При наличии галактореи и нарушений менструального цикла; иногда в сочетании с ТТГ, т.к. гиперпролактинемия может быть следствием гипофункции щитовидной железы
17-КС	При подозрении на гиперандрогению
17α-гидроксипрогестерон	Для выявления источника гиперандрогении
кортизол	При подозрении на гиперкортицизм
АКТГ	Для установления источника гипо- или гиперкортицизма
прогестерон	Очень редко, когда нет другого способа подтвердить или опровергнуть наличие у больной ановуляции
СТГ	При подозрении на акромегалию
ХГ	Для диагностики беременности или ее патологии

Чтобы вернуться к привычным для гинеколога определениям, упомянем, что на практике врач использует синдромальный подход, т.е., глядя на больного, мыслит категориями не гормональных нарушений, а готовых синдромов или диагнозов, в основе которых лежат эти нарушения (в скобках приведен перечень гормонов, концентрацию которых имеет смысл определять):

— Синдром поликистозных яичников (17-КС).

- Надпочечниковая гиперандрогения (17-КС, 17 α -гидроксипрогестерон).
- Гиперпролактинемия (ПРЛ, иногда ТТГ).
- Гипертиреоз (ТТГ).
- Гипотиреоз (ТТГ).
- Гипергонадотропная аменорея (ФСГ).
- Болезнь Иценко-Кушинга (гиперкортицизм) (кортизол).
- Болезнь Аддисона (гипокортицизм) (кортизол).

— Гипопитуитаризме (АКТГ, ТТГ).

ОБ ОПРЕДЕЛЕНИИ УРОВНЕЙ ЛГ, ЭСТРАДИОЛА, ПРОГЕСТЕРОНА, ТЕСТОСТЕРОНА

Здесь речь идет о часто назначаемых лабораторных анализах. Предполагается, что их цель — получить дополнительную информацию о характере гормональных нарушений, которые могут быть причиной бесплодия. Действительно ли эти исследования несут дополнительную информацию?

ЛГ. Считается, что соотношение ЛГ:ФСГ — биохимический маркер СПКЯ и поэтому является показателем к лабораторной диагностике. Так ли это?

Вспомним, что СПКЯ включает в себя обязательные (ановуляция, морфологические признаки поликистозных яичников, бесплодие) и частые симптомы (ожирение, гирсутизм). Патогенетической основой СПКЯ является гиперандрогения. Уровень ЛГ растет в ответ на повышение концентрации андрогенов.

Если у пациентки нет хотя бы одного из обязательных симптомов, определение ЛГ ничего не добавляет, не убавляет — диагноз СПКЯ исключается. Теперь зададимся таким вопросом: у пациентки есть все обязательные симптомы СПКЯ, а уровень ЛГ — нормальный или даже сниженный. Можем мы на этом основании отвергнуть диагноз СПКЯ? Безусловно, нет. Зачем тогда его вообще определять?

Эстрадиол. Считается, что из всех эстрогенных фракций именно эстрадиол наиболее объективно отражает эстрогенсекретирующую функцию яичников. **Абсолютная гипоэстрогения** является патогенетической основой многих гипергонадотропных состояний (резистентных яичников, кастрации, дисгенезии гонад и др.) с яркой клинической картиной и обязательным высоким уровнем ФСГ в крови. Однократное определение ФСГ необходимо и достаточно для подтверждения или опровержения гипотезы о гипергонадотропном характере аменореи. Определение с той же целью уровня эстрадиола имеет сомнительную ценность, поскольку нижний порог чувствительности лабораторных тестов для этого гормона весьма размыт. Показано, что даже после хирургической кастрации и всем клиническим набором соответствующих симптомов уровень сывороточного эстрадиола может быть существенно выше нижнего порога лабораторной нормы для этого гормона. То есть никакой «решающей» информации в случае абсолютной гипоэстрогении определение эстрадиола не дает.

Относительная гипоэстрогения, как и **гиперэстрогения**, является чисто клиническим понятием. Уровень эстрадиола при этом всегда попадет в диапазон нормы, поскольку он очень широкий. Кроме того, клиническая картина может быть связана не с низким/высоким уровнем самого гормона, а с пониженной/повышенной чувствительностью к нему периферических тканей, а также избыточным/недостаточным содержанием и/или активностью секс-связывающего глобулина (ССГ). Поскольку на чувствительность рецепторов к гормонам или содержание ССГ мы влиять

не можем, то и определять их в практических целях также не имеет смысла.

Другими словами, нет никаких показаний к назначению исследования уровня эстрадиола у пациенток с бесплодием.

Прогестерон. Является маркером овуляции и функции желтого тела, поэтому определение его концентрации в сыворотке крови используется для диагностики факта овуляции и недостаточности функции желтого тела.

Диагностика факта овуляции. Для огромного большинства женщин не представляет проблемы. Болезненная менструация, наличие ПМС однозначно свидетельствуют об овуляторной менструальной функции. Для оставшегося меньшинства при регулярных кровянистых выделениях однократного ультразвукового исследования в правильный день (за 7—10 дней до начала очередных месячных) достаточно, чтобы увидеть желтое тело, т.е. понять была ли овуляция. И лишь для категории пациентов с нерегулярными безболезненными кровянистыми выделениями и отсутствием ПМС факт овуляции является сомнительным. Но у таких пациенток исследование уровня прогестерона не решает проблемы, так как невозможно определить день, когда следует брать кровь для анализа.

Недостаточность желтого тела. Диагноз в значительной степени спекулятивный, поскольку, во-первых, объявляется причиной бесплодия при отсутствии всех других его причин, а во-вторых, не поддается объективному подтверждению низкими цифрами прогестерона из-за широкого диапазона нормы. Более того, нередко можно увидеть низкие цифры прогестерона у безусловно фертильных женщин, что при других обстоятельствах было бы расценено как доказательство недостаточности желтого тела.

Тестостерон. Наиболее часто определяемая из всех фракций андрогенов. Нормальное значение нередко наблюдается у пациенток с явными клиническими признаками гиперандрогении и не является доказательством ее отсутствия. Наиболее рациональным является следующий путь: определить суммарные метаболиты андрогенов в моче (17-КС). Если они повышены, искать источник, т.е. определить уровень 17 α -гидроксипрогестерона, который является специфическим андрогеном надпочечников.

Таким образом, число гормональных исследований, которые помогают разобраться в наличии и характере эндокринных нарушений при бесплодии, очень невелико: ФСГ, ПРЛ, ТТГ, 17-КС, 17 α -гидроксипрогестерон, кортизол, АКТГ. Нет никакой необходимости в определении всего спектра гормонов у одной больной или в трехкратном их определении по циклу. Необходимо и достаточно однократного определения строго ограниченного числа гормонов в раннюю фолликулярную фазу **исключительно по показаниям**.

При получении неожиданных или противоречащих клинике результатов необходимо повторить исследование, чтобы исключить лабораторную ошибку. Кроме того, как мы говорили выше, искажение результата может быть

следствием взятия материала на исследование в неправильный день цикла, в неправильное время суток, на фоне приема препаратов и действия факторов, влияющих на секрецию и/или метаболизм гормонов и т.д. Ниже

мы приводим некоторые условия (см. таблицу ниже), которые необходимо соблюдать при взятии материала для исследования, чтобы результаты анализа действительно отражали функцию эндокринной системы.

Гормон	День взятия крови	Время взятия крови, часы	Субстрат	Факторы, повышающие содержание в крови	Факторы, понижающие содержание в крови	Примечание
ФСГ	До 7 дня цикла, при его отсутствии — любой	Утро 8—11	Сыворотка	Антикоагулянты, кломифен, спиронолактон, налоксон	Все половые стероиды, ОК, ЗГТ, дигоксин, фенотиазин	Анализ возможен не раньше, чем через месяц после окончания приема препаратов, влияющих на секрецию гормона
ПРЛ	До 7 дня цикла, при его отсутствии — любой	Утро 8—11	Сыворотка	Стресс (острые заболевания, травма, бессонница, эмоциональный голод) психотропные препараты, гипнотики, половые стероиды, тиреоидные препараты, другие	Леводопа, допамин, клонидин	Анализ возможен не раньше, чем через месяц после окончания приема препаратов, влияющих на секрецию гормона и через 2 нед после прекращения сильного стресса
ХГ	Задержка очередной менструации; через 12 сут после ВРТ	Утро 8—11	Моча Сыворотка	Кровь, белок в моче Антиконвульсанты Гипнотики Транквилизаторы Другие Введение чХГ	Диуретики Диуретики	Не ранее, чем через неделю после последнего введения чХГ
ТТГ	Не в середине цикла	Утро 8—11	Сыворотка	Антитиреоидные препараты Литий Йодистый калий	Аспирин Допамин Гепарин Стероиды	Не ранее, чем через месяц после прекращения антитиреоидной терапии
Кортизол Максимальный уровень в 4—8 утра Минимальный уровень в 16 ч	Не в середине цикла	Утро 8.00 и вечер 16.00	Сыворотка	Стресс (любой) Эстрогены Контрацептивы Кортикостероиды Спиронолактон	Андрогены Даназол Метирапон Литий	Не ранее, чем через 2 нед после прекращения действия любого фактора
АКТГ Максимальный уровень в 4—8 утра Минимальный уровень в 21 ч	Не в середине цикла	Утро 8.00 и вечер 21.00	Плазма	Гормоны щитовидной железы, беременность, эстрогены	Анаболики Салицилаты Андрогены	Крайне нестабильный требует немедленного выполнения анализа или замораживания
СТГ Основная секреция во сне	Не в середине цикла	Рано утром Натощак Вода разрешается. Лучше во сне	Сыворотка	Стресс, физическая нагрузка, гипогликемия; Амфетамин Допамин Эстрогены Гистамин Инсулин Никотиновая кислота Другие	Кортикостероид Фенотиазиды	Крайне нестабильный, требует немедленного выполнения анализа или замораживания
Тестостерон Максимальная секреция ранним утром	До 7 дня цикла	Утром 8—11	Сыворотка	Барбитураты, Антиконвульсанты Эстрогены ОК	Кортизол Алкоголь Спиронолактон	Не менее, чем через месяц после отмены препаратов

В заключение одно важное замечание: **специалист по лечению бесплодия не должен точно диагностировать и лечить эндокринное заболевание, его задача — заподозрить наличие эндокринных расстройств, ответственных за бесплодие или сопутствующих ему.** Точ-

ный диагноз и лечение эндокринного заболевания — компетенция эндокринолога, к которому и следует направить пациентку, желательно с результатами гормональных исследований, подтверждающих вашу гипотезу.

Современные представления о патогенезе трубной беременности (обзор литературы)

А.К. КИРИЧЕНКО^{1,2}, А.П. МИЛОВАНОВ³, М.И. БАЗИНА⁴

¹Кафедра патологической анатомии Красноярской государственной медицинской академии; ²Дорожная больница станции Красноярск; ³Отдел патологической анатомии НИИ морфологии человека РАМН; ⁴кафедра акушерства и гинекологии ФПК и ППС Красноярской государственной медицинской академии

Представлены современные данные литературы, освещающие некоторые аспекты патогенеза внематочной беременности. Уточнены факторы, определяющие патогенез трубной беременности. Сделан вывод, что при трубной беременности имплантация и плацентация осуществляются путем аутокринной и паракринной регуляции, неотличимой от физиологической. Местное окружение предрасполагает к безудержной агрессии цитотрофобласта, не обладая при этом способностью обеспечивать нормальное развитие плодного яйца.

Ключевые слова: внематочная беременность, имплантация, плацентация, цитотрофобласт, плодное яйцо.

Несмотря на успехи, достигнутые в совершенствовании диагностики и лечения внематочной беременности (ВБ), она по-прежнему представляет собой проблему, имеющую большое медико-социальное значение. Приводя к бесплодию, ВБ является одной из составляющих репродуктивных потерь, существенно влияющих на показатели рождаемости. Особую актуальность это имеет на фоне неблагоприятной демографической ситуации в России, где в последние годы рождаемость ниже смертности населения почти в 2 раза [1]. Не менее важной представляется опасность эктопической беременности для здоровья и жизни женщин. Среди причин материнской смертности в нашей стране ВБ занимает 4-е место, уступая показателям летальности от абортов, кровотечения при беременности и токсикоза. На ее долю в 1995 г. приходилось 7,3%, а в 1999 г. уже 8,9% [1]. Хорошо известны неблагоприятные отдаленные последствия данной патологии. Из них, кроме вторичного бесплодия, наиболее существенными являются спаечный процесс в малом тазу и высокая вероятность повторной ВБ, достигающая 30% [24].

В настоящее время ВБ встречается с частотой 7,4—19,7 на 1000 беременностей, варьируя в разные годы и в разных странах. В целом за последние 30 лет ее частота возросла с 0,5 до 1—2% [10, 17].

В структуре эктопической беременности трубная беременность (ТБ) занимает главенствующее положение, на ее долю приходится 96,5—98,5% [8], что объясняет наибольший интерес к ней.

Этиология ТБ четко не определена. Многие авторы выделяют не причины, а многочисленные факторы риска. Необходимо отметить, что в

большинстве случаев этиология ТБ многофакторна, а порой неизвестна, в связи с чем нет четкого представления о патогенезе данной патологии. В течение последних лет благодаря практическому внедрению ЭКО, эндоскопических органосохраняющих операций и консервативных методов лечения ТБ получена новая информация об оплодотворении, имплантации и плацентации, в том числе и в маточной трубе.

Целью настоящего обзора явилось рассмотрение вопросов патогенеза ТБ с учетом современных данных о раннем развитии. При этом представляется целесообразным основное внимание обратить на следующие факторы:

1. Анатомо-гистологические особенности маточной трубы.
2. Поведенческие свойства цитотрофобласта в эктопических условиях.
3. Способность к формированию полноценной децидуальной оболочки в маточной трубе.
4. Характер апоптоза при внематочной беременности.
5. Отличия местных иммунных реакций в стенке яйцевода.

В 50—80-е годы прошедшего столетия изучение патогенеза ТБ основывалось главным образом на результатах гистологического исследования. Установлено, что в основе прогрессирования ТБ лежит инвазивный рост хориального эпителия с деструкцией стенки трубы, приводящий к ее разрыву или кровоизлиянию. По единодушному признанию, особенности патогенеза в основном зависят от анатомической локализации имплантации. Для ампулярной беременности, наблюдающейся чаще других (84%), рост плодного яйца происходит, как правило, внутрь про-

света яйцевода, при этом разрыв трубы встречается реже. При истмической локализации беременности (16%) в большинстве случаев она прогрессирует в направлении стенки трубы или имеет смешанный характер роста, приводя к ее разрыву. Это объясняется большей площадью поверхности эндосальпинкса в ампулярном отделе и относительно тонкой слизистой оболочкой и узким просветом в истмической части [38, 39].

Наиболее подробно основные звенья патогенеза представлены в работах Б.И. Глуховец [3, 4]. Автор разделил ТБ на прогрессирующую, прервавшуюся по типу трубного аборта, прервавшуюся по типу наружного разрыва плодместилища и неразвивающуюся. Основным отличительным признаком прогрессирующей ТБ является сохраняющее свою структуру плодное яйцо при минимальных повреждениях стенки яйцевода и отсутствии кровоизлияний. ТБ, прервавшаяся по типу трубного аборта, описана в виде неполного и полного вариантов. При неполном аборте происходит кровоизлияние в просвет трубы с отслойкой плодного яйца, с дистрофическими и некротическими изменениями его элементов. Полный аборт характеризуется выбросом отслоившегося плодного яйца за счет антиперистальтики в брюшную полость. Разрыв трубы может быть обусловлен деструкцией ее стенки трофобластом (первичный разрыв) или некрозом ее тканей в зоне расслаивающего кровоизлияния (вторичный разрыв). Неразвивающаяся ТБ диагностируется в случае гибели плодного яйца, без удаления его из трубы и развития гематосальпинкса.

Выделенные варианты течения ТБ обуславливают соответствующую симптоматику. При прогрессирующей ТБ в большей степени обращает на себя внимание нарушение менструальной функции, другие симптомы не патогномоничны [8]. При трубном аборте повреждение стенки яйцевода и выход в брюшную полость его содержимого вызывают боль, а снижение продукции β -ХГ, прогестерона и дисфункция желтого тела сопровождаются маточным кровотечением. Разрыв трубы приводит к внутрибрюшному кровотечению различной интенсивности. Возможны острая постгеморрагическая анемия и перитонеальный шок [8].

Данные представления о патогенезе ТБ не претерпели изменений до настоящего времени. Однако в последние годы появились публикации, содержащие новые сведения.

Хорошо известно, что маточная труба осуществляет сохранение и транспортировку спермы, капацитацию сперматозоидов, регуляцию оплодотворения яйцеклетки, а также поддержание жизнедеятельности эмбриона на ранних стадиях развития и перенос его в полость матки [2,

4]. Для обеспечения этих процессов секреторные клетки вырабатывают слизь, гликопротеины, электролиты, простагландины, факторы роста [5]. Предполагается, что трубный секрет создает условия для выживания и активизации сперматозоидов [26]. В регуляции репродуктивных функций маточных труб задействованы эндокринные, аутокринные и паракринные механизмы. Мерцательный и секреторный эпителий слизистой оболочки, гладкомышечная ткань стенки трубы и ее сосудов, а также эндотелий содержат эпидермальный фактор роста (ЭФР), трансформирующий фактор роста (ТФР- α), а также ЭФР/ТФР- α рецепторы. ЭФР и ТФР- α отводится роль потенциальных регуляторов движения ресничек эпителия, его секреции, перистальтики, кровообращения яйцевода и пролиферации эпителиальных клеток [30]. Стимуляция рецепторов ЭФР и ЭФР/ТФР- α в маточной трубе человека производится под влиянием эстрогенов [9].

В таких функциях яйцеводов, как транспорт, созревание, оплодотворение гамет, раннее зародышевое развитие, вероятно, участвуют рецепторы хорионического гонадотропина и лютеинизирующего гормона (чХГ/ЛГ). Установлено, что маточные трубы экспрессируют ген рецептора чХГ/ЛГ [31].

Главной непосредственной причиной эктопической имплантации плодного яйца считаются нарушения транспортной функции яйцевода. Перемещение по маточной трубе яйцеклетки и эмбриона возможно в первую очередь благодаря перистальтике. На работу мускулатуры стенки яйцевода влияют эстрогены, повышающие синхронную мышечную активность, и простагландины, оказывающие как стимулирующее, так и угнетающее воздействие [11]. Не меньшее значение в трубном транспорте имеет реснитчатый эпителий. С.М. Белобородов относит нарушениям цилиарного транспорта главную роль в патогенезе ТБ. Патология мерцательного эпителия сводится к гибели эпителиальных клеток, потере ими ресничек, снижению частоты и дискоординации биения ресничек, нарушению адгезивной способности к клеткам кумулюса. Ведущей причиной этого является воспаление, которое может приводить и к более грубым изменениям в виде склероза, деформации яйцевода, окклюзии, слипания его просвета и нарушении проходимости. Несколько меньшее значение имеют механические повреждения, наследственные нарушения структуры аксономы, курение, медикаментозные и гормональные воздействия. При попадании эмбриона на участок с низкой активностью ресничек, с их укорочением или потерей происходит задержка его продвижения и возникают условия для трубной имплантации [2, 33].

Ключевым процессом на ранней стадии беременности, определяющим имплантацию и плацентацию, является цитотрофобластическая инвазия. При маточной беременности цитотрофобласт (ЦТ) глубоко проникает в децидуальную оболочку и миометрий, где лизирует эластомышечные компоненты стенок спиральных артерий, преобразуя их в широкие маточно-плацентарные артерии [7]. Этим обеспечиваются адекватные поставки кислорода и питательных веществ к растущему плоду [6]. Подготовительные изменения сосудистого русла начинаются до инвазии. При маточной и ТБ они одинаковы и проявляются в базофилии, вакуолизации эндотелия, расширении просвета артерий, а в ряде случаев в дезорганизации или гипертрофии их мышечного слоя [16].

Сам процесс цитотрофобластической инвазии и гестационной перестройки сосудов при маточной и трубной беременности на ранних этапах также идентичен [37], однако последующее развитие плаценты при эктопической беременности имеет свои особенности, поскольку оно протекает обычно в субсерозных отделах и в серозной оболочке яйцевода. Ряд авторов установили, что прогрессирующую ТБ отличали размер ворсин, пролиферативные изменения их эпителия, а также широкие полосы пролиферирующего трофобласта и отечные ворсины, симулирующие гестационную трофобластическую опухоль [15, 19].

Представляется, что развитие эктопической и эктопической беременности может иметь сходство только на ранних этапах. Для дальнейшего хода событий местное окружение плодного яйца является определяющим. Связано это с анатомо-гистологическими особенностями маточных труб, к которым относятся малая толщина эндосальпинкса, отсутствие в нем желез и деления на функциональный и базальные слои, а также тонкий мышечный слой, неспособный выдержать агрессивное воздействие трофобласта [8].

Независимо от места имплантации цитотрофобластическая инвазия сопряжена с преодолением базальных мембран и экстрацеллюлярного матрикса в составе окружения плодного яйца. Это осуществляется благодаря вырабатываемым многоядерными симпластами матриксным металлопротеазам (MMPs) [7]. Сравнительное изучение экспрессии MMP-1, MMP-2 при маточной и ТБ продемонстрировало их одинаковую локализацию в различных генерациях ЦТ [13, 28]. Аналогичные результаты получены в отношении таких участников инвазивного процесса, как *E*-кадгерин, интегрины, рецептор активатора плазминогена урокиназы и активатор плазминогена урокиназы [14, 20, 22, 25, 34, 41]. Вместе с тем вы-

явленный при ТБ недостаток ингибитора активатора плазминогена указывает на безудержный характер инвазии трофобласта [21].

Изложенные данные о сходстве молекулярных механизмов развития эктопической и маточной беременности свидетельствуют в пользу того, что ЦТ при ТБ сохраняет свои основные свойства, т.е. способность к пролиферации и дифференцировке.

Вопрос о наличии децидуализации в зоне инвазии при ТБ остается нерешенным. Все меньше авторов признают ее существование. Большая часть считает, что ее нет, или она присутствует в виде так называемой псевдодецидуализации [3, 23, 40].

Наряду с такими основными функциями децидуальной ткани, как обеспечение питания эмбриона, ограничение инвазии трофобласта, предотвращение иммунологического отторжения и продукция гормонов, ей отводится гемостатическая роль. Поскольку децидуальные клетки экспрессируют тканевый фактор, являющийся инициатором гемостаза, нельзя исключить, что недостаток децидуальной реакции при эктопической беременности приводит к обширным кровоизлияниям в течение внутрисосудистой инвазии ЦТ [12, 31].

Таким образом, своеобразие условий, в которых происходит развитие эктопической беременности, дополняется отсутствием в стенке маточной трубы адекватной децидуальной реакции, что может быть причиной раннего прерывания ТБ, в том числе и путем гематосальпинкса.

Запрограммированная гибель клеток — апоптоз происходит в эмбриональных и материнских тканях в течение ранней беременности, что подтверждает его участие в процессах имплантации, децидуализации и эмбриональном развитии. При ТБ в отличие от маточной признаки апоптоза выявляются главным образом в ворсинах [27]. Агрессивные свойства ЦТ, приводящего к разрыву яйцевода, могут быть связаны с нарушением регуляции апоптоза. Об этом свидетельствует повышение в синцитиотрофобласте при разрыве трубы уровня *bcl-2*, защищающего клетки от апоптоза. Эта информация отражает неограниченную «живучесть» клеток вневорсинчатого ЦТ при ТБ [29].

Недостаточно изученными остаются иммунологические аспекты взаимоотношений организмов матери и плода. Объектом наиболее пристального внимания служит *HLA-G* — главный ген тканевой совместимости, участвующий в иммунных механизмах, защищающих плод от материнской аллоиммунной реакции. При ТБ, так же как и при маточной, все подтипы вневорсинчатого

ЦТ экспрессировали *HLA-G* независимо от участка инвазии [23, 35].

Изучение состава иммунокомпетентных клеток в децидуальной ткани при маточной и ТБ показало, что при эктопической беременности выше количество *CD3⁺*, *CD68⁺*, не выявлялись *CD56⁺* клетки (натуральные киллеры — *NK*), менялось соотношение между эндометриальными зернистыми лимфоцитами, *T*-лимфоцитами, макрофагами. Эти и другие отличия демонстрируют уникальные особенности местного иммунитета слизистой оболочки маточной трубы, не ставящего под угрозу потенциальную беременность [27, 32, 36]. Необходимо учитывать возможность обратной стороны такого “гостеприимства”, поскольку взаимодействие между децидуальными *NK*-клетками и аллоантигенами, экспрессируемыми на клетках трофобласта, обязатель-

но для успешной имплантации и плацентации [18].

Подводя итог анализу данных литературы, можно сделать вывод, что при ТБ имплантация и плацентация осуществляются путем аутокринной и паракринной регуляции, неотличимой от физиологической. Местное окружение предрасполагает к безудержной агрессии цитотрофобласта, не обладая при этом способностью обеспечивать нормальное развитие плодного яйца.

ВБ являет собой уникальную модель для исследования начальных этапов гестационного процесса. Дальнейшее изучение механизмов возникновения, развития и завершения ТБ представляется необходимым для осмысленной разработки и совершенствования методов диагностики, лечения и профилактики данной патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анализ смертности, летальности, числа аутопсий и качества клинической диагностики в Москве за последнее десятилетие (1991—2000 гг.): Метод. реком. Комитета здравоохранения г. Москвы (О.В. Зайратьянц, Л.Г. Жук). М 2002.
2. Белобородов С.М. Цилиарная дискинезия в патогенезе трубного бесплодия. Пробл репрод 2001; 2: 39—45.
3. Глуховец Б.И. Патологическая анатомия и основы патогенеза трубной беременности: Дис. ... д-ра мед.наук. Рязань 1983.
4. Глуховец Б.И., Хмельницкий О.К. Патология маточных труб. О.К. Хмельницкий. Патоморфологическая диагностика гинекологических заболеваний. Ст-Петербург 1994; 317—325.
5. Железнов Б.И. Репродуктивные органы репродуктивной системы. Руководство по эндокринной гинекол. Под ред. Е.М. Вихляевой. М 1997.
6. Милованов А.П. Патология системы мать—плацента—плод: Руководство для врачей. М 1999.
7. Милованов А.П., Кириченко А.К. Молекулярные механизмы регуляции цитотрофобластической инвазии в маточно-плацентарной области. Арх патол 2001; 5: 3—8.
8. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., Шахламова М.Н., Белоцерковцева Л.Д. Внематочная беременность. М 1998.
9. Adachi K., Kurachi H., Homma H. et al. Estrogen Induces Epidermal Growth Factor (EGF) Receptor and Its Ligands in Human Fallopian Tube: Involvement of EGF but Not Transforming Growth Factor- α in Estrogen-Induced Tubal Cell Growth in Vitro. Endocrinology 1995; 136: 5: 2110—2119.
10. Archibong E.I., Sobande A.A. Ectopic pregnancy in Abha, Saudi Arabia. A continuing conundrum Saudi. Med J 2000; 21: 4: 330—334.
11. Ascher E., Madelenat P., Rose D. Physiologie tubaire. Structures en presence. Fonctions. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 1986; 15: 6: 717—729.
12. Bischof P., Meisser A., Campana A., Tseng L. Effects of decidua-conditioned medium and insulin-like growth factor binding protein-1 on trophoblastic matrix metalloproteinases and their inhibitors. Placenta 1998; 19: 7: 457—464.
13. Bjorn S.F., Hastrup N., Lund L.R. et al. Co-ordinated expression of MMP-2 and its putative activator, MT1-MMP, in human placentation. Mol Hum Reprod 1997; 3: 713—723.
14. Botella-Llusia J. Integrins and reproduction. Ann R Acad Nac Med 2001; 118: 1: 173—188.
15. Burton J.L., Lidbury E.A., Gillespie A.M. et al. Over-diagnosis of hydatidiform mole in early tubal ectopic pregnancy. Histopathology 2001; 38: 5: 409—417.
16. Craven C.M., Morgan T., Ward K. Decidual spiral artery remodelling begins before cellular interaction with cytotrophoblasts. Placenta 1998; 19: 4: 241—252.
17. Ectopic pregnancy—United States, 1990—1992. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1995; 44: 3.
18. Emmer P.M., Steegers E.A.P., Kerstens H.M.J. et al. Altered phenotype of HLA-G expressing trophoblast and decidual natural killer cells in pathological pregnancies. Hum Reprod 2002; 17: 4: 1072—1080.
19. Emmrich P., Kopping H. A study of placental villi in extrauterine gestation: a guide to the frequency of blighted ova. Placenta 1981; 2: 1: 63—70.
20. Floridon C., Nielsen O., Holund B. et al. Localization and significance of urokinase plasminogen activator and its receptor in placental tissue from intrauterine, ectopic and molar pregnancies. Placenta 1999; 20: 8: 711—721.
21. Floridon C., Nielsen O., Holund B. et al. Does plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) control trophoblast invasion? A study of fetal and maternal tissue in intrauterine, tubal and molar pregnancies. Placenta 2000; 21: 8: 754—762.
22. Floridon C., Nielsen O., Holund B. et al. Localization of E-cadherin in villous, extravillous and vascular trophoblasts during intrauterine, ectopic and molar pregnancy. Mol Hum Reprod 2000; 6: 10: 943—950.
23. Goldman-Wohl D.S., Ariel I., Greenfield C. et al. HLA-G expression in extravillous trophoblasts is an intrinsic property of cell differentiation: a lesson learned from ectopic pregnancies. Mol Hum Reprod 2000; 6: 6: 535—540.
24. Jacieli G., Wiecek P., Bokimic M., Bakalczuk S. Ectopic pregnancy diagnosis in very high risk patients. Ginekol Pol 1998; 69: 7: 575—579.
25. Kenschanska S., Kemp B., Rath W., Kaufman P. Placentation Patterns in Viable Tubal Pregnancies are Different From Those in Non-Viable Ones. Placenta 1999; 20: 5—6: 37.
26. Kervancioglu M.E., Saridogan E., Atasu T. et al. Human Fallopian tube epithelial cell co-culture increases fertilization rates

- in male factor infertility but not in tubal or unexplained infertility. Hum Reprod 1997; 12: 1253—1258.
27. *Kokawa K., Shikone T., Nakano R.* Apoptosis in human chorionic villi and decidua in normal and ectopic pregnancy. Mol Hum Reprod 1998; 4: 1: 87—91.
 28. *Kucera E., Tangl S., Klem I. et al.* Immunohistochemical expression of matrix metalloproteinases 1 and 2 (MMP-1 and MMP-2) and tissue inhibitor of metalloproteinase 2 (TIMP-2) in ruptured and non-ruptured tubal ectopic pregnancies. Wien Klin Wochenschr 2000; 112: 1: 749—753.
 29. *Kucera E., König F., Tangl S. et al.* Bcl-2 expression as a novel immunohistochemical marker for ruptured tubal ectopic pregnancy. Hum Reprod 2001; 16: 6: 1286—1290.
 30. *Lei Z.M., Rao Ch.V.* Expression of epidermal Growth Factor (EGF) Receptor and its Ligands, EGF and Transforming Growth Factor- α , in Human Fallopian Tubes. Endocrinology 1992; 131: 2: 947—957.
 31. *Lockwood C.J., Krikun G., Schatz F.* Decidual Cell-Expressed Tissue Factor Maintains Hemostasis in Human Endometrium. Ann NY Acad Sci 2001; 943: 77—88.
 32. *Marx L., Arck P., Kapp M. et al.* Leukocyte populations, hormone receptors and apoptosis in eutopic and ectopic first trimester human pregnancies. Hum Reprod 1999; 14: 4: 1111—1117.
 33. *Mastroianni L.* The fallopian tube and reproductive health. J Pediatr Adolesc Gynecol 1999; 12: 3: 121—126.
 34. *Pierleoni C., Samuelsen G.B., Graem N. et al.* Immunohistochemical identification of the receptor for urokinase plasminogen activator associated with fibrin deposition in normal and ectopic human placenta. Placenta 1998; 19: 7: 501—508.
 35. *Porter S., Perez M., Reid W.* Determining placental T cell populations in term and preterm deliveries. Br J Obstet Gynaecol 2000; 107: 829—830.
 36. *Proll J., Bensussan A., Goffin F. et al.* Tubal versus uterine placentation: similar HLA-G expressing extravillous cytotrophoblast invasion but different maternal leukocyte recruitment. Tissue-Antigens 2000; 56: 6: 479—491.
 37. *Randall S., Buckley C.H., Fox H.* Placentation in the fallopian tube. Int J Gynecol Pathol 1987; 6: 2: 132—139.
 38. *Saxon D., Falcone T., Mascha E.J. et al.* Study of ruptured tubal ectopic pregnancy. Obstet Gynecol 1997; 90: 1: 46—49.
 39. *Senterman M., Jibodh R., Tulandi T.* Histopathologic study of ampullary and isthmic tubal ectopic pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1988; 159: 4: 939—941.
 40. *Spornitz U.M.* Pseudo-decidualization at the site of implantation in tubal pregnancy. Arch Gynecol Obstet 1993; 253: 2: 85—95.
 41. *Sülz L., Valenzuela J.P., Salvatierra A.M.* The expression of α and β integrin subunits in the normal human Fallopian tube epithelium suggests the occurrence of a tubal implantation window. Hum Reprod 1998; 13: 10: 2916—2920.

КОМПЛЕКТ ПРИБОРОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖЕНСКОЙ ПОЛОВОЙ СФЕРЫ



- Базовый аппарат "Интрамаг" для местной лекарственной терапии на фоне воздействия бегущим магнитным полем по эндовагинальной и брюшно-крестцовой методикам.
Магнитофорез может быть совмещен с электрофорезом для более активного депо препарата в очаге. Частота модуляции бегущего магнитного поля 1 - 16 Гц. Напряженность магнитного поля: - плоский парный излучатель - 45 мТл, - вагинальный излучатель - 16 мТл.
Показания: аднекситы, кольпиты, цервициты, циститы, цисталгии



- Приставка "ВАЦ-01" к аппарату "Интрамаг" для воздействия на область цервикального канала вибрацией с одновременной аспирацией патологического содержимого из крипт и микрополостей подслизистой оболочки цервикса.
После аспирации проводится анализ микрофлоры и электрофорез лекарственного препарата. Частота вибрации 50; 100 Гц с регулировкой амплитуды; вибрация модулируется с частот. 1 - 16 Гц. Величина разрежения \leq 50 кПа.
Показания: хронический эндоцервицит, особенно специфической этиологии.



- Аппарат "Лаз-02" для лазеротерапии красным свечением полупроводникового лазера (650 нМ) распределенным по длине уретры или влагалища. Диаметр световода (1 мм) позволяет совмещать лазеротерапию с магнитотерапией аппаратом "Интрамаг" - световод можно вводить прямо в катетер с лекарственным препаратом. Интенсивность излучения 7 - 10 мВт. Частота модуляции луча - 0; 1; 5; 10 Гц.
Показания: уретриты, кольпиты, цервициты, сальпингиты, сальпингоофориты, ганглионевриты.

Разработчик и изготовитель

410033, г.Саратов, ул.Панфилова, 1, ООО "ТРИМА" (Лицензия МЗ РФ 64/2003-0097-0153 от 4.03.03г.)
Тел/факс (8452) - 34-00-11, 45-02-15 trima@overta.ru

Дифференцированный подход к выбору методики хирургического лечения больных с поликистозными яичниками I и II типов

И.Б. МАНУХИН, О.Б. КУХАРКИНА, М.А. ГЕВОРКЯН, Г.Н. МИНКИНА, А.Я. МАКАРИШЕВ

Кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета

На основании эхоскопического, гистологического и биохимического исследований выделены два типа поликистозных яичников: I — с диффузным и II — с периферическим расположением антральных фолликулов. Показано, что клиновидная резекция более эффективный метод хирургического лечения при II типе; каутеризация — при I типе поликистозных яичников.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, инсулинорезистентность, индукция овуляции, лапароскопия, фертильность, клиновидная резекция, каутеризация.

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ), характеризующийся гетерогенной группой нарушений с широкой клинической и биохимической вариабельностью, является актуальной проблемой гинекологической эндокринологии. СПКЯ — полиэтиологичное заболевание, не имеющее единой концепции патогенеза. Изучение данного синдрома показало многофакторность его развития с вовлечением различных органов и систем, в частности гипоталамо-гипофизарного комплекса, овариальных и экстраовариальных факторов [1, 3, 5]. Многочисленными исследованиями показано, что у больных с СПКЯ часто имеет место инсулинорезистентность с компенсаторной гиперинсулинемией [10, 11].

Внимание практических врачей направлено на регуляцию менструального цикла и лечение бесплодия, сопутствующего СПКЯ. В последние годы расширился арсенал препаратов для консервативной стимуляции овуляции. Модификация многих схем лечения препаратами гонадотропинов не привела к увеличению частоты наступления беременности, снижению риска развития многоплодной беременности и синдрома гиперстимуляции яичников [7]. Поэтому в последние годы возрос интерес к хирургическим методам лечения СПКЯ. Тем более что совершенствование эндоскопической техники способствует минимальному инвазивному вмешательству и снижает риск спайкообразования.

В настоящее время предложено несколько видов эндоскопических операций при СПКЯ, эффективность которых, по мнению многих клиницистов, примерно одинакова, и вскоре после реализации генеративной функции отмечается

рецидив заболевания [2, 9, 11]. Однако в этих исследованиях нет дифференцированного подхода к выбору той или иной методики эндоскопических операций с учетом эндокринно-метаболических и клинико-морфологических особенностей СПКЯ. В этой связи проблема выбора эффективной методики эндоскопических операций при СПКЯ является не только актуальной медицинской, но и социальной задачей.

Целью настоящего исследования явилось восстановление репродуктивного здоровья у больных с СПКЯ путем оптимизации методов хирургического лечения с учетом клинико-морфологических и эндокринно-метаболических особенностей заболевания.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследованы 80 пациенток в возрасте от 17 до 34 лет (средний возраст $27,1 \pm 2,1$ года).

Разделение пациенток на группы проводилось с учетом типа поликистозных яичников: I тип — диффузное и II тип — периферическое расположение фолликулов по отношению к гиперплазированной строме (данная классификация предложена М.А. Геворкян в 2001 г.). Также учитывалось наличие или отсутствие ожирения.

В 1-ю группу вошли 36 пациенток в возрасте от 17 до 32 лет (средний возраст $26,9 \pm 1,3$ года) с диффузным расположением фолликулов в строме (I тип поликистозных яичников), в том числе 8 пациенток с ожирением и 28 — без ожирения.

Во 2-ю группу вошли 44 пациентки в возрасте от 18 до 34 лет (средний возраст $27,1 \pm 2,1$ года) с периферическим расположением фолликулов по отношению к гиперплазированной строме (II

тип поликистозных яичников), в том числе 30 пациенток с ожирением и 14 — без ожирения.

Группу контроля составили 20 практически здоровых женщин (средний возраст $26,2 \pm 0,5$ года) с нормальной массой тела [ИМТ (индекс массы тела) = 22; $n=10$] и женщины с экзогенно-конституциональным ожирением (ИМТ=28; $n=10$).

Клиническое обследование включало изучение анамнеза заболевания, характера становления и нарушения менструальной функции. При объективном обследовании оценивали тип телосложения, характер развития вторичных половых признаков (молочных желез и полового оволосения).

Степень выраженности ожирения определяли с помощью ИМТ. Тип ожирения определяли по соотношению окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ).

Степень развития гирсутизма оценивали по шкале Ferriman—Gallwey. При этом вычисляли гирсутное число в баллах, нормальные значения которого составляют 7—12. У всех больных нарушение менструального цикла, гирсутизм и у большинства — ожирение отмечались с пубертатного периода, что явилось основным дифференциально-диагностическим признаком, отличающим от вторичных поликистозных яичников, которые могут быть следствием различных нейроэндокринных синдромов, таких как врожденная дисфункция коры надпочечников, нейрообменно-эндокринный синдром, протекающий по типу болезни Кушинга, и др.

Функциональное состояние яичников оценивалось по тестам функциональной диагностики: натяжению цервикальной слизи, измерению базальной температуры, а также ультразвуковому мониторингу фолликулогенеза.

Радиоиммунологическое исследование гормонов в сыворотке крови включало определение ЛГ, ФСГ, общего тестостерона, эстрадиола, пролактина, инсулина, дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭА-С), кортизола иммунохеомлюминесцентным методом на автоматическом анализаторе ACS 180 («Boehr», Германия). Полученные результаты сравнивали с данными обследования контрольной группы.

Нарушение метаболизма глюкозы исследовали с помощью перорального глюкозотолерантного теста, при котором определяли концентрацию инсулина и глюкозы натощак и после приема 75—100 г глюкозы перорально каждые 30 мин в течение 2 ч. Концентрацию глюкозы в капиллярной крови определяли глюкозооксидазным методом экспресс-анализом на портативном глюкометре One Touch тест-полосками Lifescan фирмы «Jounson and Jounson» (США).

Ультразвуковое исследование органов малого таза проводили при помощи аппарата Combi-son с использованием трансабдоминального и трансвагинального датчиков с частотой 3,5 и 7 МГц. Объем яичников определяли по общепринятой формуле: $0,523 \times Д \times Ш \times Т$ (см³), где Д — длина, Ш — ширина, Т — толщина яичника. Особое внимание уделяли структуре яичников: размерам и расположению фолликулов — диффузное — I тип или периферическое — II тип по отношению к увеличенной в объеме гиперэхогенной строме.

Хирургическое лечение с эндоскопическим доступом (резекцию или каутеризацию яичников) проводили с использованием аппаратуры фирмы «Storz» и «Wizap» всем 80 обследованным больным по общепринятой методике под эндотрахеальным наркозом. Показанием к операции явилось отсутствие эффекта от проводимой консервативной стимуляции овуляции. Лапароскопия выполнялась по общепринятой методике под общей анестезией: после наложения пневмоперитонеума вводился основной и два дополнительных троакара. Яичник захватывали травматическими щипцами на максимальном расстоянии от его ворот и производили клиновидную резекцию с последующей коагуляцией ложа моно- или биполярным коагулятором с целью гемостаза.

Каутеризацию яичников осуществляли монополярным коагулятором в 25—30 точках. Объем яичников в результате резекции или коагуляции уменьшался до нормальных размеров. При обнаружении сопутствующей патологии органов малого таза производили соответствующие хирургические вмешательства: коагуляцию очагов эндометриоза, миомэктомию, сальпинговариолизис, неосальпингостомию, фимбриопластику, удаление параовариальных кист.

Пройодимость маточных труб определяли при помощи хромосальпингоскопии. В среднем длительность операции составила 15—20 мин или 30—40 мин при дополнительных манипуляциях. Общая кровопотеря была незначительная, осложнений не было. Больных выписывали в удовлетворительном состоянии на 2-е сутки после операции.

Основными критериями эффективности хирургического лечения были восстановление регулярных менструальных циклов, овуляции, фертильности, а также изменения клинических и эндокринологических проявлений СПКЯ. Овуляция оценивалась по данным базальной температуры и ультразвуковому мониторингу фолликулогенеза.

Статистический анализ полученных результатов исследования проводился с помощью кри-

терия Стьюдента. Отличия считали достоверными при значениях $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Основными причинами обращения пациенток были бесплодие (100%), нарушение менструального цикла (93,7%), а также гирсутизм (83,7%). Частота ожирения у пациенток с СПКЯ составила 47,5% и была выше у пациенток из 2-й группы.

Из анамнеза выявили, что частота хронического тонзиллита и ОРВИ у больных 2-й группы (38,6 и 15%) достоверно выше, чем у женщин контрольной группы (36,6 и 25%), что соответствует данным других авторов. У пациенток 1-й группы частота перенесенных заболеваний не выше, чем у женщин контрольной группы.

Нарушение менструального цикла у большинства обследованных больных было по типу олигоменореи с пубертатного периода: у 69,4 и 63,6% пациенток 1-й и 2-й групп соответственно. Частота аменореи у больных 2-й группы (с преобладанием избыточной массы тела) была достоверно выше (25% против 19,4% в 1-й группе). Данный факт согласуется с мнением других авторов, отмечающих положительную корреляцию между ИМТ и частотой вторичной аменореи [7]. Поскольку при СПКЯ хроническая ановуляция отмечается с менархе, то длительность заболевания положительно коррелировала с возрастом.

Гирсутизм пациентки отмечали также с пубертатного периода, причем выраженность избыточного оволосения не коррелировала с уровнем тестостерона в крови, что связано с периферическим метаболизмом андрогенов. Кроме того, частота избыточного роста волос у пациенток 2-й группы была достоверно выше (88,7%) по сравнению с больными 1-й группы (77,8%), что объясняется более выраженной гиперплазией стромы при II типе поликистозных яичников и, следовательно, гиперандрогенией.

Гормональные исследования выявили у большинства пациенток (у 70,3%), повышение концентрации ЛГ > 10 МЕ/л; отношение ЛГ/ФСГ $> 2,5$ отмечено в 69,4% наблюдений, увеличение концентрации общего тестостерона более 3 нмоль/л обнаружено у 79,3% больных и не различалось по группам. Результаты исследований надпочечниковых гормонов показали, что у пациенток с висцеральным типом ожирения независимо от типа поликистозных яичников достоверно выше концентрация ДГЭА-С, которая положительно коррелировала с уровнем кортизола ($p < 0,01$). Данный факт свидетельствует о единых патогенети-

ческих механизмах формирования не только поликистозных яичников, но и нарушений функции надпочечников.

Показано, что у большинства пациенток с СПКЯ имеет место инсулинорезистентность независимо от сопутствующего ожирения [8, 10, 11]. Механизмы гиперинсулинемии при СПКЯ отличаются от таковых при других инсулинорезистентных состояниях. Известно, что гиперинсулинемия снижает эффективность не только консервативных, но и хирургических методов стимуляции овуляции. Поэтому очевидна значимость ранней диагностики и лечения инсулинорезистентности.

Метаболические исследования с определением концентрации инсулина и глюкозы до и в процессе глюкозотолерантного теста проводили всем 80 больным с СПКЯ. Гиперинсулинемия выявлена у 41,2% пациенток. При этом частота инсулинорезистентности достоверно выше была у пациенток со II типом поликистозных яичников как при нормальной, так и при избыточной массе тела — 10 и 31,2% соответственно ($p < 0,01$). Эти результаты позволили рассматривать II тип поликистозных яичников как критерий инсулинорезистентности. Кроме того, среди инсулинорезистентных пациенток неэффективность консервативных методов стимуляции овуляции в анамнезе отмечалась у достоверно большего числа больных, чем среди пациенток с нормоинсулинемией ($p < 0,01$).

В результате анализа особенностей клинических и эндокринно-метаболических проявлений выявлен ряд характерных признаков для I и II типов поликистозных яичников в зависимости от сопутствующего ожирения:

— I тип встречается чаще (77,7%) при СПКЯ без ожирения;

— II тип чаще (68,1%) выявляется у пациенток с ожирением, характеризуется более выраженными клиническими и биохимическими проявлениями гиперандрогении;

— II тип ПКЯ чаще наблюдается у больных с гиперинсулинемией и инсулинорезистентностью независимо от массы тела.

Длительность ановуляции не коррелировала с тем или иным типом поликистозных яичников, что исключает возможную фазность формирования данных вариантов поликистозных яичников. Частота резистентности к кломифену достоверно не различалась и была одинаково высокой как при I, так и при II типе поликистозных яичников.

Результаты ультразвукового исследования выявили у всех обследованных больных значительное увеличение объема яичников — от 14 до 32 см³ (в среднем $20,2 \pm 1,3$ и $23,1 \pm 2,6$ см³ соот-

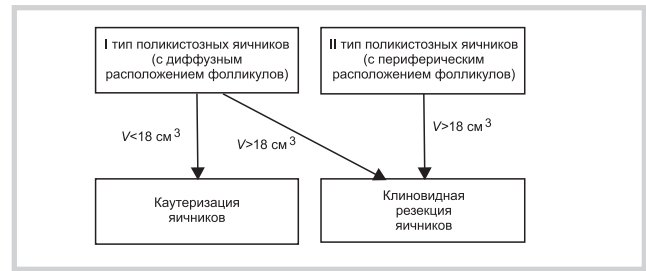
ответственно у пациенток 1-й и 2-й групп) по сравнению с контрольной группой, в которой средний объем яичников составил $6,7 \pm 1,9$ см³. При этом использовали общепринятые ультразвуковые критерии поликистозных яичников: наличие более 10 фолликулов диаметром 4–10 мм и увеличение объема стромы [6].

На первом этапе лечения проводилась коррекция метаболических нарушений [3, 4]: редуциционная диета, физические нагрузки, препараты нейромедиаторного действия, ингибиторы кишечной липазы и медикаментозное лечение гиперинсулинемии метформинном. Проведенная терапия способствовала нормализации метаболического гомеостаза, уменьшению длительности межменструального интервала, а у 15% инсулинорезистентных больных была тестирована овуляция. Однако беременность не наступила ни у одной пациентки, даже после дополнительной стимуляции овуляции кломифеном.

Впоследствии, на этапе хирургического лечения у 4 пациенток с нормальной массой тела из 1-й группы и тестируемой по графикам базальной температуры овуляцией (без предшествующей стимуляции кломифеном) мы обнаружили отсутствие стигм, множество текалютеиновых кист по типу синдрома лютеинизации неовулированного фолликула. Многие исследователи трактуют данное явление как «овулирующие поликистозные яичники». Наиболее вероятно, что это происходит в результате «эндогенной гиперстимуляции» яичников под воздействием высоких концентраций ЛГ, а у больных с нормальным уровнем ЛГ — вследствие гиперчувствительности стероидогенных структур поликистозных яичников. По-видимому, у таких больных в основе патогенетического механизма формирования СПКЯ лежит генетически детерминированная дисрегуляция биосинтеза ключевого фермента цитохрома *P450c17* — основного в биосинтезе андрогенов как в яичниках, так и в надпочечниках. Данный факт подтверждает повышенный уровень ДГЭА-С в сыворотке крови больных этого контингента — с нормальной массой тела, резистентных к терапии кломифеном, и у которых по результатам ретроспективного анализа частота рецидива выше независимо от методики хирургического лечения [1].

Результаты эндоскопического лечения (резекции или каутеризация яичников) полностью совпали с данными эхографического исследования в диагностике СПКЯ, а также подтвердили существование двух типов поликистозных яичников.

В выборе методики хирургического лечения у больных с СПКЯ использовался дифференциро-



Выбор метода хирургического лечения СПКЯ.

ванный подход в зависимости от типа поликистозных яичников, их объема и длительности ановуляции (см. рисунок).

Механизм действия хирургической стимуляции овуляции основан на нормализации функции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы путем снижения синтеза андрогенов. С учетом этого основным принципом лечения явилось уменьшение объема андрогенсекретирующей стромы поликистозных яичников, что эффективнее достигалось при резекции поликистозных яичников, особенно при II типе. Результаты гистологического исследования подтвердили диагноз поликистозных яичников у всех пациенток.

Клиновидная резекция яичников была выполнена 54 (67,5%) больным с СПКЯ: 44 (81,4%) пациенткам со II типом поликистозных яичников и 10 (18,5%) больным с I типом поликистозных яичников и объемом яичников, превышающим 18 см³.

Каутеризацию яичников выполнили 26 (32,5%) пациенткам с диффузным типом поликистозных яичников, длительностью ановуляции не более 5 лет и объемом яичников, не превышающим 18 см³.

При сравнении эффективности различных методов хирургического лечения оценивалось восстановление менструальной, овуляторной и генеративной функций. Частота восстановления регулярных менструальных циклов достоверно не различалась и составила 92,3 и 94,4% соответственно после каутеризации и клиновидной резекции яичников. При этом восстановление овуляций наблюдалось соответственно у 73,1 и 85,1% пациенток. Дополнительное назначение кломифена в течение 3–6 мес потребовалось достоверно большему числу больных — 4 (15,3%) после каутеризации и 5 (9,2%) после резекции поликистозных яичников. В результате частота восстановления овуляции была достоверно выше после клиновидной резекции — 90,7% (после каутеризации — 85,1%). Процент беременностей в течение 6–12 мес также был достоверно выше после клиновидной резекции, чем после кауте-

ризации поликистозных яичников — 85,1 и 70,1% соответственно ($p < 0,05$).

Отсутствие овуляции, несмотря на нормализацию менструального цикла, после хирургического лечения имело место у 9 пациенток (у 4 и 5 больных соответственно из 1-й и 2-й групп). У них отмечались бо́льшая длительность ановуляции, нарушение менструального цикла по типу вторичной аменореи, а также метаболические нарушения (гиперинсулинемия и инсулинорезистентность). У большинства из них выявлен II тип поликистозных яичников (с периферическим расположением атретичных фолликулов диаметром 4—5 мм вокруг гиперплазированной стромы), а при гистологическом исследовании обнаружены очаги текамотоза. Этот факт можно объяснить не только длительностью хронической гиперандрогенной ановуляции, но и гиперинсулинемией, активирующей митогенную активность различных факторов роста, способствуя тем самым развитию гиперпластических процессов в строме и текалках поликистозных яичников. Клинически эти проявления манифестируют усилением гирсутизма, увеличением частоты вторичной аменореи и резистентности не только к консервативным, но и к хирургическим методам лечения.

По данным настоящего исследования, суммарная эффективность хирургического лечения в восстановлении овуляции и частоте беременности составила 88,7 и 80% соответственно. Более низкий по сравнению с частотой овуляции показатель частоты беременности обусловлен сопутствующей патологией органов малого таза, в частности спаечным процессом (11,2%).

Таким образом, по результатам настоящего исследования более высокий процент овуляций и беременностей был отмечен после клиновидной резекции поликистозных яичников. Данные литературы по этой проблеме достаточно противоречивы. Так, многие исследователи отдают предпочтение каутеризации яичников, считая этот метод менее травматичным для фолликулярного аппарата яичников и в то же время сравнимым по эффективности с клиновидной резекцией [2, 9]. Однако такая тактика может быть приемлема только у больных с небольшим объемом поликистозных яичников, иначе закономерен рецидив, о чем и сообщается в вышеуказанных работах.

Ретроспективный анализ ближайших и отдаленных результатов лечения больных с СПКЯ (10—15 лет) сделан по данным научных исследований кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета. Эти

исследования, посвященные проблеме синдрома поликистозных яичников, базируются на проводимых с 1988 г. наблюдениях и лечении 300 больных. Так, по данным М.А. Геворкян, частота рецидива СПКЯ после каутеризации яичников составила 47,4% по сравнению с 12,6% после клиновидной резекции.

ВЫВОДЫ

1. Результаты ультразвукового исследования, а также эндоскопии с последующим гистологическим исследованием позволили выделить два типа поликистозных яичников: I тип с диффузным расположением фолликулов по отношению к гиперплазированной строме, который в основном встречается у больных с нормальной массой тела, и II тип — периферическое расположение фолликулов по отношению к гиперплазированной строме, который чаще диагностируется у пациенток с ожирением и гиперандрогенией.

2. Хирургическое лечение в объеме каутеризации яичников проводилось при I типе поликистозных яичников с объемом менее 18 см³ и было эффективно в восстановлении овуляции у 85,1% больных. Беременность наступила у 70,1% пациенток.

3. Клиновидная резекция яичников производилась у всех больных со II типом поликистозных яичников и у пациенток с I типом и объемом яичников, превышающим 18 см³, что способствовало восстановлению овуляции у 88,6 и 100%, беременность наступила у 84 и 90% соответственно при II и I типах поликистозных яичников.

4. Клиновидная резекция яичников является патогенетически обоснованным методом терапии всех проявлений СПКЯ и должна выполняться у всех пациенток со II клинико-морфологическим типом поликистозных яичников, а также у больных с I типом поликистозных яичников, со значительным увеличением объема яичников (более 18 см³) и длительностью ановуляции более 5 лет. Каутеризация яичников допустима при I типе поликистозных яичников, небольшом объеме яичников (менее 18 см³) и у больных с длительностью ановуляции не более 5 лет.

5. Ретроспективный анализ ближайших и отдаленных результатов хирургического лечения выявил, что клиновидная резекция яичников приводит к более стойкому восстановлению репродуктивного здоровья у пациенток с СПКЯ. Частота рецидивов в сроки наблюдения более 10 лет ниже, чем после каутеризации яичников, и составляет соответственно 12,6 и 47,4%.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Геворкян М.А.* Эндокринно-метаболические и молекулярно-биологические факторы в восстановлении репродуктивного здоровья у женщин с синдромом поликистозных яичников: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М 2001.
2. *Гаспаров А.С., Кулаков В.И., Богданова Е.А.* Особенности клинического течения и эффективность лечения болезни поликистозных яичников в подростковом и зрелом репродуктивном возрастах. Пробл репрод 1995; 4: 19—21.
3. *Манухин И.Б., Тумилович Л.Г., Геворкян М.А.* Клинические лекции по гинекологической эндокринологии. М: МИА 2002; 132—151.
4. *Мишинева Н.Г., Назаренко Т.А., Фанченко Н.Д., Джабраилова Д.М.* Влияние метформина на эндокринную и репродуктивную функцию у женщин с синдромом поликистозных яичников. Пробл репрод 2001; 3: 8—11.
5. *Сметник В.П., Тумилович Л.Г.* Неоперативная гинекология. М: МИА 2003; 224—247.
6. *Стрижаков А.Н., Давыдов А.И.* Клиническая трансвагинальная эхография. М 1997; 50—92.
7. *Balen A.H., Mac Dougall J., Jacobs H.S.* Polycystic ovaries and their relevance to assisted conception. A textbook of in vitro fertilization and assisted reproduction. 1999; 109—130.
8. *Burghen G.A., Givens J.R., Kitabchi A.E.* Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. J Clin Endocrinol Metab 1980; 50: 113—116.
9. *Donesky B.W., Adashi E.Y.* Surgically induced ovulation in the polycystic ovary syndrome: wedge resection revisited in the age of laparoscopy. Fertil Steril 1995; 63: 3: 439—458.
10. *Dunaif A.* Insulin action in the polycystic ovary syndrome. Endocrinol Metab Clin North Am 1999; 28: 2: 341—359.
11. *Nestler J.E., Jakubowicz D.J., Evans W.S., Pasquali R.* Effects of metformin on spontaneous and clomiphene-induced ovulation in the polycystic ovary syndrome. N Engl J Med 1998; 338: 26: 1876—1880.
12. *Rosenfield R.L.* Ovarian and adrenal function in polycystic ovary syndrome. Endocrinol Metab Clin North Am 1999; 28: 2: 265—293.

Репродуктологи всех стран — объединяйтесь!

Дорогие коллеги, если вы обнаружили какие-либо ошибки или у вас изменился адрес, сообщите нам, пожалуйста.

Абляева Эльмира Шавкатовна — врач акушер-гинеколог, Центр планирования семьи №2, Москва
dilia@cityline.ru

Айзикович Ирина Валентиновна — гинеколог-эндокринолог, Медицинский центр «Авиценна», Новосибирск
avicennaltd@hotmail.com

Аншина Маргарита Бениаминовна — главный редактор журнала «Проблемы репродукции», Москва
ansh@corbina.ru

Баранов Николай Алексеевич — заведующий Межобластным центром микрохирургии, Саратов
bna@utg.gazprom.ru

Батюхнов Александр Михайлович — директор компании «БиоХимМак», Москва
info@biochemmak.ru

Бахарев Владимир Анатольевич — руководитель отделения генетики НЦАГиП РАМН, Москва
bakharev@pregnancy.ru

Бабнева Тамара Николаевна — консультант кабинета «Экстренной контрацепции» НЦАГиП РАМН, компания «Гедеон Рихтер», Москва
tamnb@yahoo.com

Бронештер Давид Семенович — главный врач Американского медицинского центра, Сочи
intermed@sochi.ru

Бутенко Владимир Людвигович — врач акушер-гинеколог, Институт репродуктивной генетики, Киев, Украина
irg@irg.kiev.ua

Верлинский Юрий Семенович — генетик, директор Института репродуктивной генетики, Чикаго, США
rgi@flash.net

Галимов Шамиль Нариманович — Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Башкортостан
centres@bsmu.anrb.ru
Sgalim@hotmail.ru

Гоголевский Петр Анатольевич — генетик-эмбриолог ЦПСИР, Москва
ppc108739@dialup.podolsk.ru

Дахно Федор Власович — директор Института репродуктивной медицины, Киев, Украина
dakhno@irm.kiev.ua

Дендеберов Евгений Станиславович — врач-уролог, Москва
dend.urol@mtu-net.ru

Дошечкин Владимир Владимирович — директор Центра ЭКО, Одесса, Украина
remedi@tm.odessa.ua

Продолжение на с. 45

Диагностическая ценность лазерной флюоресцентной спектроскопии с препаратом аласенс в оперативной гинекологии

Л.А. БЕЛЯЕВА^{1,2}, Л.В. АДАМЯН¹, К.И. ЖОРДАНИЯ¹, В.Б. ЛОШЕНОВ²

¹Кафедра репродуктивной медицины и хирургии факультета последипломного образования Московского государственного медико-стоматологического университета; ²Центр естественно-научных исследований Института общей физики им. акад. И.М. Прохорова РАН, Москва

Представлены данные о разработке и оценке эффективности метода флюоресцентной интраоперационной диагностики гинекологических заболеваний с применением лазерно-волоконного спектроанализатора и аласенсиндуцированного протопорфирина IX (Пп IX). Спектроскопические исследования проводились при возбуждении флюоресценции Пп IX лазерным излучением (632,8 нм) во время лапароскопии, лапаротомии, гистероскопии, наружного гинекологического исследования и *ex vivo* у 75 больных. Полученные данные позволяют судить о высокой диагностической ценности метода, особенно при злокачественных заболеваниях яичников, шейки матки, вульвы, метастазах, а также при эндометриозе.

Ключевые слова: флюоресцентная диагностика, 5-аминолевуленовая кислота, спектральный анализ, гинекологические заболевания, фотосенсибилизатор, лазерное излучение.

В настоящее время в медицине накоплен огромный опыт диагностики и лечения онкологических заболеваний, позволяющий оценить важность и сложность своевременной диагностики раковых и предраковых заболеваний. Арсенал методов интраоперационной диагностики в гинекологии (визуальное обследование, в том числе при эндоскопических исследованиях, пальпация, срочное гистологическое исследование) в полной мере не удовлетворяет хирургов, поскольку нередко ошибочные заключения как срочного гистологического или цитологического исследований, так и зрительного или пальпаторного обследования, что влечет за собой принятие неадекватных решений на этом ответственном этапе диагностики. Кроме того, у женщин репродуктивного возраста необходимо максимально щадящее отношение к тканям, что обуславливает поиск и развитие методов неинвазивной диагностики. Таким образом, проблема ранней и дифференциальной диагностики в гинекологии представляет значительный интерес и направлена на разработку принципиально новых диагностических возможностей. Основное внимание в разработке методов диагностики нового поколения уделяется оптическим методам [1, 2].

Флюоресцентная диагностика (ФД) осуществляется методом спектрального анализа тканей организма. Оптическое зондирование основано на селективном возбуждении флюоресценции в тканях лазерным излучением или другим источником света определенной длины волны. Для этих

целей используют как эндогенные, так и экзогенные фотосенсибилизаторы. Селективность их распределения в организме обеспечивается за счет биохимических и физиологических различий тканей и свойств межклеточной среды. Спектроскопический анализ флюоресцентных сигналов позволяет отличать здоровые и патологические биоткани друг от друга, при этом моментальная обработка получаемой информации позволяет корректировать тактику лечебного воздействия [3—5].

Одной из актуальных задач в проблеме ФД является поиск оптимального фотосенсибилизатора. δ -5-аминолевуленовая кислота (5-АЛК) и созданный на ее основе препарат аласенс не являются фотосенсибилизаторами, но индуцируют в клетках синтез протопорфирина IX (Пп IX), обладающего интенсивной флюоресценцией и фотодинамической активностью. Биологической основой ФД является высокое накопление Пп IX в быстропролиферирующих клетках и быстрая утилизация его в нормальных клетках. Результатом этого является высокий флюоресцентный контраст между патологической и окружающей нормальной тканью. Быстрая продукция Пп IX и быстрая утилизация его в нормальных клетках путем превращения в фотонеактивный гем (что практически исключает кожную фототоксичность) обусловили широкие клинические исследования возможностей метода ФД с 5-АЛК [6—10].

С целью повышения эффективности ранней и дифференциальной диагностики гинекологиче-

Характер патологии

Основная или сочетанная патология	Число больных
Миома матки	21
Аденомиоз	13
Наружный генитальный эндометриоз	12
Доброкачественные кисты и кистомы яичников	24
Пограничные кистомы яичников	3
Рак яичников и метастатический рак яичников	10
Полипы эндометрия	10
Атипичная гиперплазия эндометрия	3
Аденокарцинома эндометрия	11
Саркома матки	1
CIN I, II	2
CIN III	1
Рак шейки матки <i>in situ</i>	5
Рак шейки матки (T1a, T1b)	7
Рак вульвы	5
Всего	128

ческих заболеваний были проведены исследования по разработке и оценке эффективности метода ФД при гинекологических операциях на основе лазерно-спектроскопического определения содержания аласенсиндуцированного Пп IX в различных тканях. Для этого проведены спектроскопические исследования аласенсиндуцированной флюоресценции Пп IX при доброкачественных, пограничных и злокачественных заболеваниях яичников, доброкачественных и злокачественных патологиях эндометрия, раке шейки матки и CIN, раке вульвы, при метастатических поражениях лимфатических узлов, органов и тканей, а также при эндометриозе и миоме матки. Дан сравнительный анализ результатов ФД с

результатами других диагностических методов (стандартное исследование *ad oculus*, гистологическое исследование) и разработаны диагностические критерии. Определены наиболее перспективные направления использования метода ФД с препаратом аласенс. Разработаны новые методики измерения флюоресценции с целью оптимизации способов проведения ФД.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Флюоресцентная интраоперационная спектроскопия проведена у 75 гинекологических больных во время лапаротомии, лапароскопии, гистероскопии и при наружном гинекологическом исследовании, при этом у 42 больных наблюдалась сочетанная гинекологическая патология (см. таблицу). Возраст больных варьировал от 20 до 77 лет.

МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ

Всем больным проводились общепринятые плановые предоперационные обследования. При операциях наряду с традиционно проводимым осмотром выполняли ФД с последующим гистологическим исследованием удаленных препаратов. Анализ спектроскопических характеристик тканей проводился в реальном масштабе времени. Среднее время при оптической экспресс-диагностике тканей составило 2—3 мин.

Характеристика оборудования

Для проведения ФД гинекологических заболеваний, помимо необходимых стандартных наборов хирургических инструментов и оборудования, использовалась установка лазерная электронно-спектральная ЛЭСА-01-Биоспек (рис. 1). Основными компонентами ее являются источник лазерного излучения (633 нм) для возбуждения фотосенсибилизатора и спектроанализа-

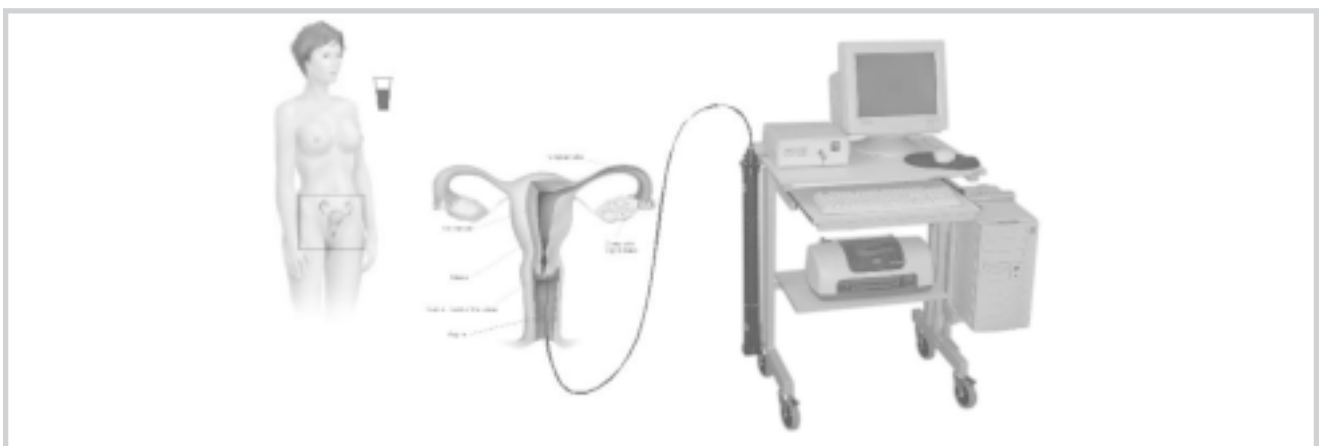


Рис. 1. Спектроскопическая система ЛЭСА-01-Биоспек.

тор для приема флуоресценции и рассеянного лазерного излучения и последующего анализа. Для подведения лазерного излучения к исследуемому объекту и передачи получаемого сигнала на спектроанализатор применялась волоконно-оптическая система. Получаемая информация обрабатывалась на специализированной программе компьютера.

Методика проведения ФД при операциях

После информирования и получения согласия пациентки исследования проводились в интервале от 3 до 8 ч после перорального приема аласенса в дозе 25 мг/кг объемом около 40 мл. Во время гинекологических операций проводилось флуоресцентно-спектроскопическое исследование следующим образом: диагностическое волокно (общий диаметр 1,8 мм) гелий-неонового лазера подводилось к исследуемым тканям до легкого соприкосновения — при лапаротомии или наружном исследовании непосредственно рукой, при лапароскопии — через дополнительный троакар при помощи аспирационной иглы, при гистероскопии — через операционный канал. Во время снятия спектров при эндоскопических операциях необходимо кратковременное отключение источника света. С целью сравнительного анализа перед операцией измерялось накопление аласенсиндуцированного Пп IX в коже внутренней поверхности предплечья пациентки и слизистой губы, а также измерялась собственная флуоресценция кожного покрова здорового человека. Спектральный анализ тканей проводился также непосредственно после операции на удаленных препаратах.

Методика обработки результатов ФД

Результатом ФД является спектр флуоресценции: по оси x откладывается длина волны в нм, по оси y — интенсивность флуоресценции и рассеянного лазерного света в относительных единицах. Острый пик спектральной кривой в области 633 нм соответствует рассеянному лазерному излучению, а более широкий диапазон — излучению флуоресценции (рис. 2).

Спектры анализировались по форме и амплитуде сигнала. Затем автоматически при построении гистограммы рассчитывался коэффициент флуоресценции k_{Φ} :

$$k_{\Phi} = \frac{S_1 (\text{флуоресценция})}{S_2 (\text{рассеянное лазерное излучение})}.$$

Коэффициент флуоресценции использовался как диагностический критерий относительной концентрации Пп IX в различных тканях. Полученные значения k_{Φ} нормировались относительно нормальной кожи руки, принятой за единицу.

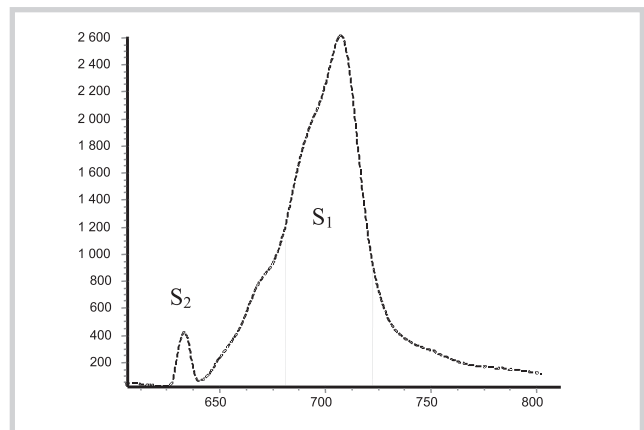


Рис. 2. Типичный спектр флуоресценции аласенсиндуцированного Пп IX при возбуждении лазером длиной волны 632,8 нм.

Пояснения см. в тексте.

Для оценки различия интенсивности флуоресценции нормальной и патологической ткани вычислялся коэффициент диагностической контрастности $k_{\text{ДК}}$:

$$k_{\text{ДК}} = \frac{k_{\Phi} (\text{патология})}{k_{\Phi} (\text{норма})}.$$

Всего были проанализированы результаты лазерной флуоресцентной спектрометрии около 2000 точек исследовавшихся тканей органов (по 20—40 у каждой больной).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для оценки эффективности разрабатываемого метода ФД применялись такие параметры, как чувствительность и специфичность. Чувствительность теста показывает возможность выявления определенной патологии с помощью метода ФД. Специфичность характеризует возможности метода исключить наличие заболевания.

Нормальные ткани. Обработка результатов спектрального анализа показала минимальное накопление Пп IX в нормальной брюшине, в серозном покрове матки, маточных труб, миом и в нормальной ткани яичников. Это позволит при разработке метода панорамной флуоресцентной визуализации сравнивать норму с патологически яркой флуоресценцией. Обнаружено высокое накопление аласенсиндуцированного Пп IX в фимбриальном отделе маточных труб. При спектральном анализе получено различие в накоплении Пп IX в нормальной эндометрии по сравнению с миометрием в 3,5 раза.

Заболевания яичников. Доброкачественные патологические изменения яичников ($n=24$) — фолликулярная киста, киста желтого тела, эндометриоидная киста, фибротекома, доброкаче-

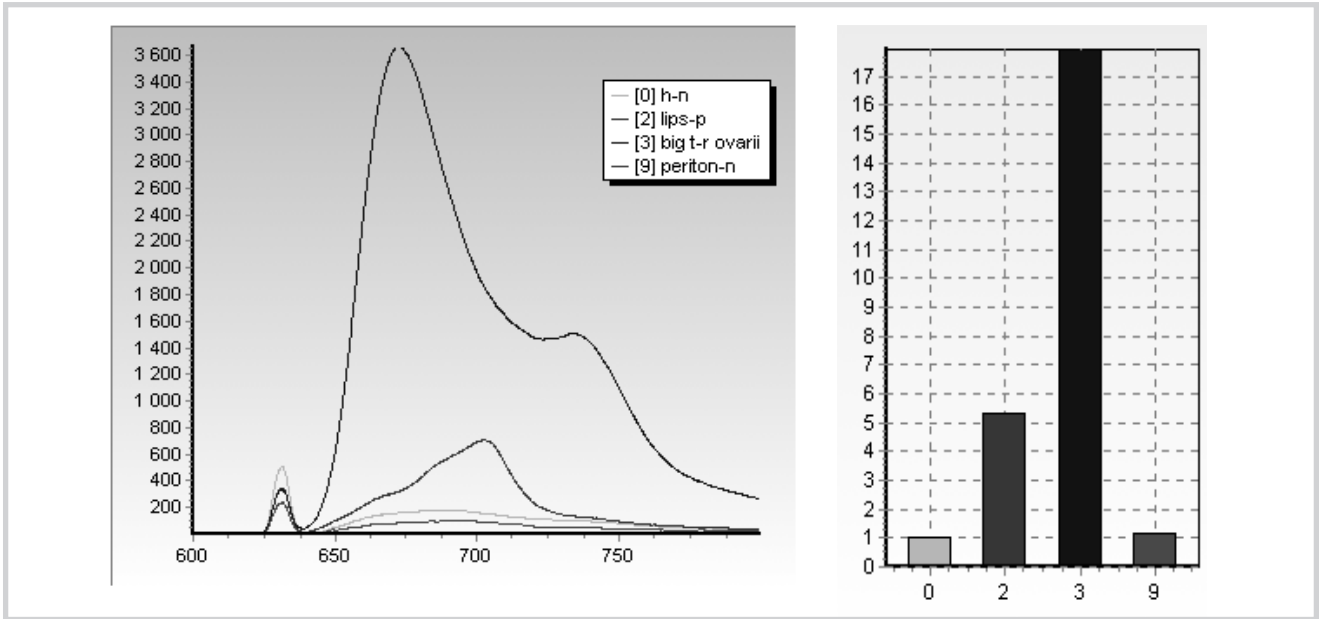


Рис. 3. Больная М., 40 лет. Диагноз: киста желтого тела с кровоизлиянием.

h-n — кожа руки здорового человека; *lips-p* — слизистая губы пациента; *big t-r ovarii* — киста желтого тела с кровоизлиянием (больших размеров); *periton-n* — нормальная брюшина.

ственные цистаденомы яичников — имеют низкую интенсивность флуоресценции Пп IX (средний $k_{\Phi} = 3$). При эндометриoidных кистах или других кистах с кровоизлиянием иногда наблюдаются более высокие значения k_{Φ} , обусловленные вкладом собственной флуоресценции, при этом форма спектров характерно отличается от формы спектров Пп IX (рис. 3).

Пограничные опухоли яичников ($n=3$): средний $k_{\Phi} = 29,5$; $k_{\text{ДК}}$ по отношению к нормальной ткани яичника составил 9.

При раке яичников и метастатических поражениях яичников ($n=10$) обнаружена более высокая интенсивность флуоресценции аласенси-дуцированного Пп IX: среднее значение $k_{\Phi} = 45,6$, $k_{\text{ДК}} = 17,2$ (рис. 4).

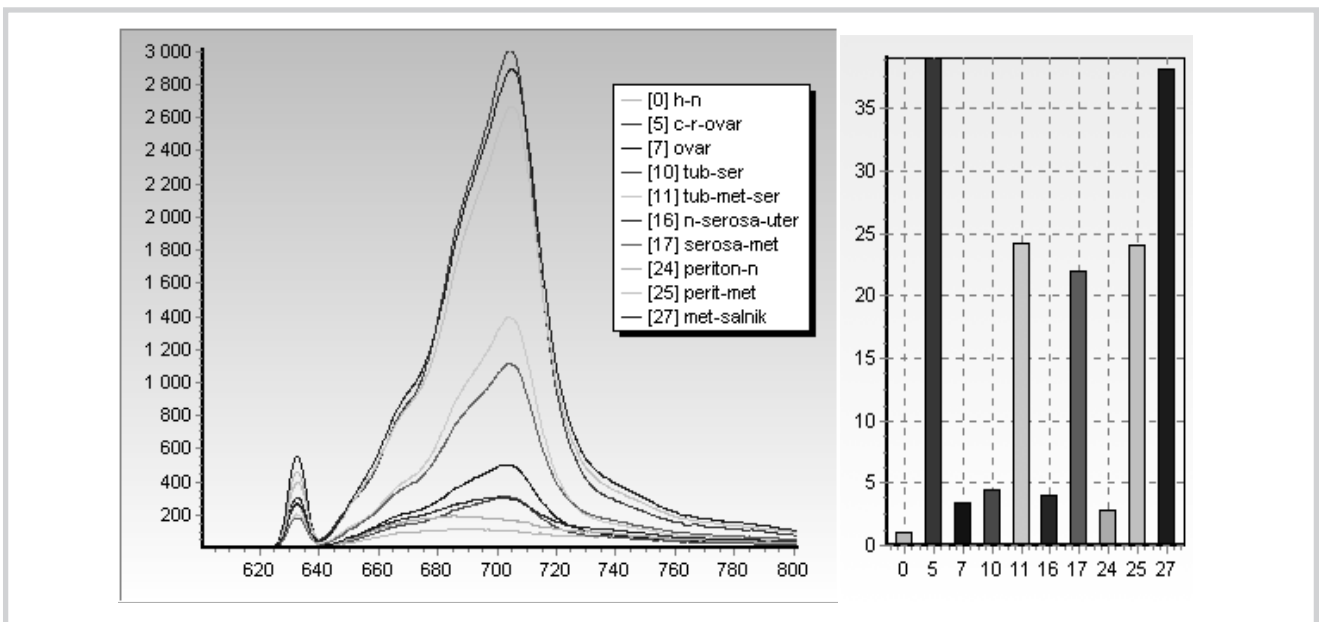


Рис. 4. Больная А., 56 лет. Диагноз: рак яичников T3N0M1.

h-n — кожа руки здорового человека; *c-r-ovar* — рак яичников; *ovar* — нормальная ткань яичников; *tub-ser* — нормальная серозная оболочка маточных труб; *tub-met-ser* — метастаз серозной оболочки маточных труб; *n-ser-uter* — нормальная серозная оболочка матки; *serosa-met* — метастаз серозной оболочки матки; *periton-n* — нормальная брюшина; *perit-met* — метастаз брюшины; *met-salnik* — метастаз сальника.

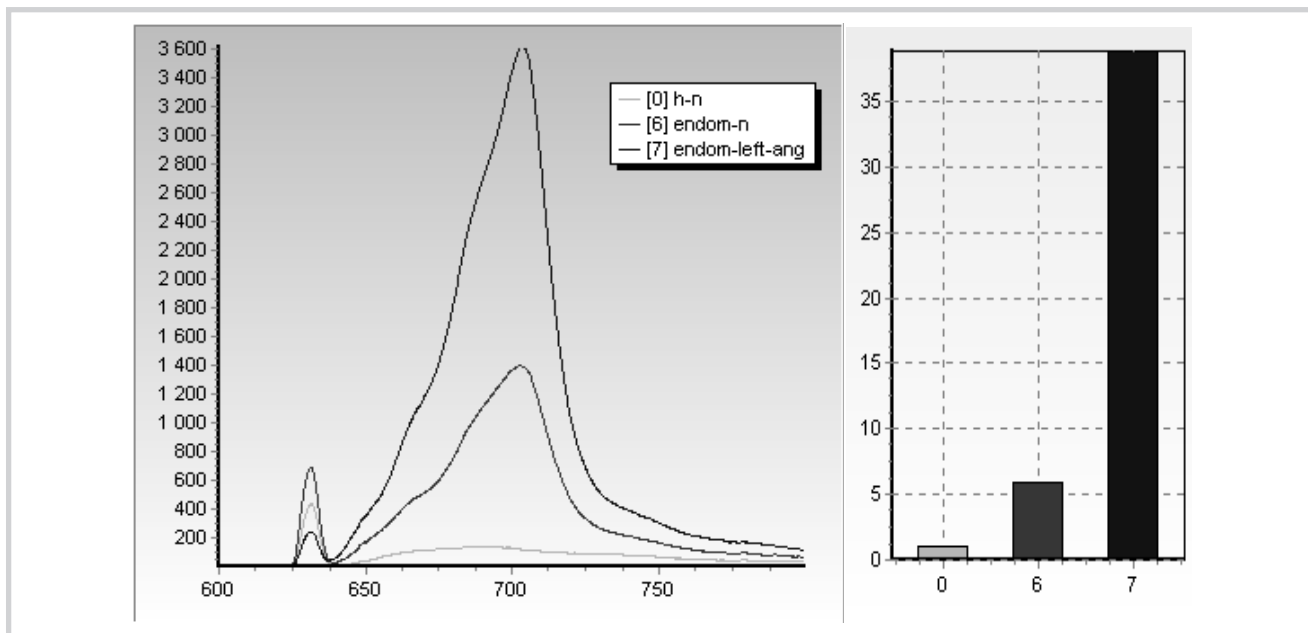


Рис. 5. Больная 3., 48 лет. Диагноз: аденокарцинома T1N0M0.

Статистически значимые различия получены также при метастазах лимфатических узлов, брюшины, большого сальника относительно нормальных неизмененных тканей. Чувствительность и специфичность данного метода при дифференциальной диагностике доброкачественных кист, кистом и нормальных яичников с раком и метастатическими поражениями яичников составили 100%.

Патология эндометрия

Сложность дифференциальной диагностики патологий эндометрия связана со способностью эндометрия, как функционально активной ткани, даже в норме накапливать протопорфирин IX, концентрация которого возрастает при аденокарциноме, атипической гиперплазии, полипах эндометрия, иногда при аденомиозе.

Рак эндометрия ($n=11$): средний k_{Φ} — 37,3; $k_{\text{ДК}}$ при ограниченной форме рака тела матки составил 5,9 (рис. 5).

У данной больной при плановом гистологическом исследовании обнаружены разрастания высококодифференцированной аденокарциномы преимущественно в левом маточном углу.

Атипическая гиперплазия эндометрия ($n=3$): средний k_{Φ} — 31,4. Вследствие диффузной формы патологии $k_{\text{ДК}}$ определить было нельзя.

При полипах эндометрия ($n=10$) в среднем выявлена менее высокая интенсивность аласенсиндуцированной флуоресценции по сравнению с нормальным эндометрием; средний $k_{\text{ДК}}$ между нормальным эндометрием и полипом составил

2,7, что примерно в 2 раза меньше по сравнению с раком эндометрия. Однако у одной больной, имеющей на фоне атипической гиперплазии эндометрия железисто-фиброзный полип эндометрия и микрофокусы высококодифференцированной аденокарциномы, полученные данные флуоресцентной спектрометрии были одинаково высокими и достоверно позволили лишь заподозрить патологию эндометрия (т.е. отличить от нормы).

Саркома матки ($n=1$) характеризуется низкой флуоресценцией аласенсиндуцированного Пп IX.

Патология шейки матки

У обследованных пациенток с раком шейки матки I стадии, *c-r in situ* и дисплазией III ст. ($n=13$) отмечалась разница в интенсивности флуоресценции по сравнению с неизмененными тканями в среднем в 5,5 раза. Зависимость интенсивности контраста флуоресценции аласенсиндуцированного Пп IX по сравнению с интактной тканью от стадии патологического процесса представлена на графике (рис. 6).

Чувствительность метода при дифференциальной диагностике нормального эпителия и рака шейки матки оценена в 93%, специфичность — 99%.

При раке вульвы ($n=5$): средний $k_{\text{ДК}}$ по сравнению с нормой составил 5,23. Спектрометрические параметры позволили дифференцировать рак вульвы с нормой со 100% чувствительностью и специфичностью.

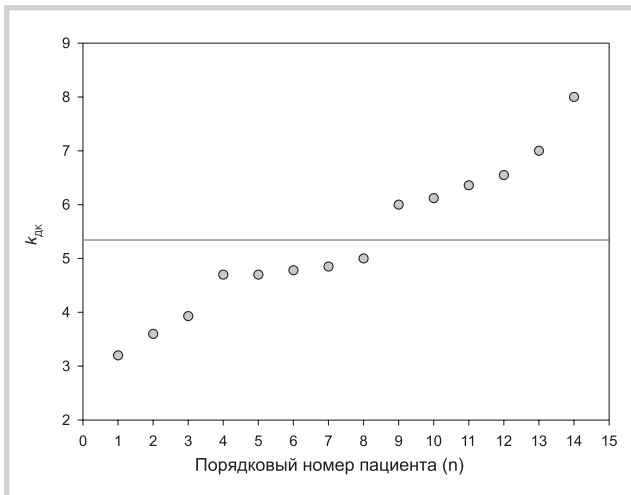


Рис. 6. $k_{ДК}$ между нормой и патологией шейки матки: $n=1$ — CIN I; $n=2$ — CIN III; $n=3-8$ соответствует преинвазивной карциноме шейки матки (рак *in situ*); значения выше 5,3 относятся к инвазивному раку шейки матки $T_{1A,B}$ ($n=9-14$).

Эндометриоз брюшины, маточных труб, яичников ($n=11$). Пигментные эндометриоидные очаги не отличались по интенсивности флюоресценции от окружающих тканей. Однако у 5 больных обнаружено различие интенсивности флюоресценции Пп IX в эндометриоидных гетеротопиях по отношению к интактным тканям в среднем в 4,3 раза. Прослеживается корреляция полученных данных с синдромом хронических тазовых болей у этих больных.

Миома матки со стороны серозного покрова матки имеет низкий $k_{Ф}$. При субмукозной локализации узлов, а также, вероятно, при активно растущей опухоли $k_{Ф}$ бывает повышен.

Аласенс большинством больных переносился хорошо, в редких случаях возникала тошнота. У одной больной, получившей дозу 30 мг/кг, через 4 ч после приема отмечалась гиперемия лица, озноб, длившиеся около суток на фоне введения антигистаминных препаратов.

С целью оптимизации способов проведения флюоресцентной диагностики была разработана новая методика измерения флюоресценции микрообразцов биологических тканей (биопсий, соскобов при диагностическом выскабливании, пункционного материала) для диагностики патологических процессов. Измерение спектров флюоресценции подобного материала представляет достаточно большую сложность в связи с малым объемом исследуемых тканей. Непосредственное измерение на предметном стекле дает большую ошибку в определении концентрации в связи с тем, что часть лазерного излучения теряется — проходит мимо исследуемого образца или отражается от поверхности стекла. Для измерения малых объемов

биологических тканей были разработаны специальные предметные стекла с поглощающим покрытием, имеющие углубление объемом 1 мм³, в которое помещался исследуемый материал, сверху накладывалось покровное стеклышко и проводилась спектроскопия. Это позволило существенно улучшить результаты измерений.

Тестовые исследования показали, что разработанная методика дает погрешность измерения 10% по сравнению с результатами флюоресцентной спектрометрии тканей органа, в то время как при измерениях, которые проводились без специального стекла, ошибка составляла 100%.

Для измерения боковых поверхностей (например, слизистой цервикального канала) использовались специальные насадки на диагностическое волокно, позволяющие проводить измерения под углом 70° от оси.

ВЫВОДЫ

1. Оптическая экспресс-биопсия во время операций позволяет дифференцировать доброкачественные кисты и кистомы от рака яичников, пограничных опухолей яичников, а также выявлять микрометастазы в яичниках, брюшине, сальнике.

2. При раке эндометрия, шейки матки, вульвы определены коэффициенты диагностической контрастности.

3. Перспективным направлением является разработка флюоресцентной диагностики в рамках скрининговых программ по раннему выявлению предраковых заболеваний шейки матки и вульвы.

4. Обнаружены различия эндометриоидных очагов брюшины, маточных труб, яичников в накоплении Пп IX, что, вероятно, связано с пролиферативной активностью эндометриоза.

5. Исследованное свойство эндометрия к высокому накоплению аласенсиндуцированного Пп IX и низкое содержание Пп IX в миометрии позволяет обосновать перспективность фотодинамической абляции эндометрия.

Возможность спектроскопии с одновременным получением флюоресцентного видеоизображения позволит выявлять невидимые глазом патологические очаги, оценивать распространенность патологического процесса и осуществлять контроль после лечения.

Благодарим сотрудников кафедры репродуктивной медицины и хирургии факультета последипломного образования Московского государственного медико-стоматологического университета, Онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАН, ГНЦ НИОПИК и сотрудников лаборатории лазерной биоспектроскопии ЦЕНИ ИОФРАН за активную помощь и сотрудничество в проведении исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Ramanujam N.* Fluorescence spectroscopy in vivo. Encyclopedia of Analytical Chemistry. Chichester: John Wiley & Sons Ltd 2000; 20—56.
2. *Ferris D.G., Lawhead R.A., Dickman E.D.* Multimodal hyperspectral imaging for the noninvasive diagnosis of cervical neoplasia. J Lower Gen Tract Dis 2001; 5: 2: 65—72.
3. *Baumgartner R.* Latest results of 5-ALA-based fluorescence diagnosis and other medical disciplines. Proc SPIE 1999; 3563: 90—99.
4. *Дадвани С.А., Зуев В.М., Харнас С.С., Беляева Л.А., Лощенов В.Б.* Фотодинамическая терапия в гинекологии (лит. обзор). Лазерная медицина 2000; 12: 72—80.
5. *Loschenov V.B., Konov V.I., Prokhorov A.M.* Photodynamic therapy and fluorescence diagnostics. Laser Physics 2000; 10: 6: 1188—1207.
6. *Kelty C.J., Brown N.J., Reed M.W.R. et al.* The use of 5-aminolevulinic acid as a photosensitizer in photodynamic therapy and photodiagnosis. Photochem Photobiol Sci 2002; 1: 158—168.
7. *Fehr K., Wyss P., Dobler D. et al.* Selective photosensitization in vulvar condyloma and PDT of vulvar intraepithelial neoplasia. Wyss P., Tadir Y., Tromberg B.J., Haller U. (eds): Photomedicine in gynecology and reproduction. Basel: Karger 2000; 251—264.
8. *Malik E., Berg C., Meyhofer-Malik A., Buchweitz O. et al.* Fluorescence diagnosis of endometriosis using 5-aminolevulinic acid. Surg Endosc 2000; 14(5): 452—455.
9. *Hillemanns P., Weingandt H., Stepp H. et al.* Assessment of 5-aminolevulinic acid-induced porphyrin fluorescence in patients peritoneal endometriosis. Am J Obstet Gynecol 2001; 184(5): 1046—1047.
10. *Матвеев Б.П., Кудаев Б.В., Бухаркин Б.В. и др.* Роль флуоресцентного контроля в повышении радикализма оперативного лечения поверхностного рака мочевого пузыря. Урология 2000; 3: 37—39.

* * *

ПИСЬМО В РЕДАКЦИЮ

Уважаемая Маргарита Бениаминовна!

В номере 1/2003 вы опубликовали случай из практики, где пациентам после единственной неудачной попытки ЭКО назначили комплексное обследование, включая иммунологическое, генетическое и т.д. Вы посчитали оценку причины бесплодия ошибочной, а назначения неоправданными и чрезмерными. Есть ли у вас данные о том, что стало с супружеской парой? Чем закончилась эта история?

М.А. Епифанов,
врач-гинеколог, Москва

Уважаемый коллега!

В октябре 2003 г. у этой супружеской пары родилась доношенная здоровая девочка. Беременность наступила после попытки ЭКО (следующей после описанной неудачной), выполненной в МЦРМ, Санкт-Петербург. Никакого дополнительного обследования и лечения не проводилось.

М.Б. Анишина

Российская ассоциация репродукции человека
Президент В.С. Корсак
Санкт-Петербург, Менделеевская линия, 3
Институт акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта
Центр "ЭКО"
тел.: (812) 328-2251

Клинико-эмбриологическая оценка результатов экстракорпорального оплодотворения в зависимости от возраста пациенток

О.А. ТИШКЕВИЧ, А.Б. ЖАБИНСКАЯ, Е.В. МАЛЫШЕВА

Центр вспомогательной репродукции «ЭМБРИО», Минск, Республика Беларусь

Представлены клинико-эмбриологические результаты 403 полных лечебных циклов экстракорпорального оплодотворения. Установлено, что с возрастом частота наступления беременности поступательно снижается; снижается вероятность нормального оплодотворения и увеличивается число дегенерирующих, неоплодотворившихся и с аномальным оплодотворением ооцитов. Это впоследствии обуславливает увеличение числа пренатальных потерь на разных сроках беременности. С учетом повышенного риска рождения потомства с генетическими аномалиями у пациенток старше 35 лет, высокого уровня пренатальных потерь рекомендованы пересмотр тактики лечения бесплодия с консервативных методов в пользу ЭКО, подбор оптимальных схем индукции суперовуляции, проведение преимплантационной генетической диагностики. Рекомендован переход пациенток старшей возрастной группы к программам донации ооцитов.

Ключевые слова: репродуктивное здоровье, бесплодие, вспомогательные репродуктивные технологии, экстракорпоральное оплодотворение.

В настоящее время Республика Беларусь характеризуется рядом негативных демографических тенденций, одной из которых является изменение возрастной структуры рождающих женщин. По рангу значимости когорта женщин, рождающих в возрасте 20—24 лет, занимает первое место и обеспечивает около 43% всех рождений. Наблюдается снижение частоты рождаемости среди женщин в возрасте до 20 лет, что, в основном, связано с более поздним вступлением как в первый, так и в повторные браки — в ряду ранжирования эта группа женщин занимает третье место и обеспечивает только 11,8% рождений. Второе место в ранге занимают женщины в возрасте 25—29 лет, рождающие около 29% всех детей. Затем идет когорта женщин 30—34 лет, занимающая четвертое место и обеспечивающая 11% рождений. Возрастные группы 35—39, 40—44, 45—49 лет занимают низкие ранговые места в возрастной структуре рождаемости и в совокупности обеспечивают 5,2% рождений. Однако суммарно число детей, рожденных от матерей в возрасте старше 30 лет, возросло и достигло 17%. Данная тенденция позитивна, и есть основания предполагать, что она будет продолжаться.

Желание современной женщины родить в более позднем возрасте ограничивается возможностями ее репродуктивной системы. Общеизвестно, что вероятность зачатия резко уменьшается с возрастом женщины [6, 15]. Это обусловлено как физиологическими и гормональными причинами, так и «старением» яйцеклеток, в том числе и их генетическими дефектами. Уже более 30 лет из-

вестны факты увеличения частоты хромосомных аномалий у детей, рожденных от матерей старше 35 лет. При этом реальные клинические данные о частоте встречаемости генетических нарушений сильно занижены, что связано с высокой частотой спонтанных аборт при дефектах плода на ранних сроках беременности [13].

Ведущим типом хромосомной патологии женских гамет является изменение числа хромосом. При этом до 50% нарушений обусловлено трисомиями (синдромы Дауна, Патау, Эдвардса и др.), около 20% — моносомиями и около 18% — полиплоидиями. Структурные аномалии встречаются реже — 0,8% среди доимплантационных зародышей [11] или 3—10% среди всех хромосомных нарушений [3]. Большинство зародышей с хромосомными аномалиями (99,6%) погибают в процессах гаметогенеза, оплодотворения или на ранних стадиях эмбрионального развития. Вероятность «выживания» той или иной хромосомной патологии зависит от функциональной значимости aberrантных хромосом, а также от характера их изменений [3, 4].

Успешное развитие технологии ЭКО открыло возможность прямого и регулярного изучения хромосомного комплекса женских гамет и эмбрионов и, таким образом, детального анализа различных аспектов, связанных с «ошибками мейоза» и оплодотворения.

Целью настоящего исследования явилось изучение эмбриологических аспектов ЭКО и успешности технологии вспомогательной репродукции в зависимости от возраста пациенток.

МЕТОДИКА

В исследование включено 403 полных лечебных цикла ЭКО, в том числе 329 циклов классической процедуры ЭКО и 74 ЭКО+ИКСИ. В 8 циклах микроинъекцию сперматозоида в цитоплазму яйцеклетки проводили после биопсии (TESA/MESA). Во всех циклах индукция суперовуляции проводилась с применением аналога релизинг-гормона гипоталамуса — трипторелина (диферелин, «Бюфур-Ипсен») в суточной дозе 0,1 мг. В зависимости от типа назначаемого гонадотропина пациентки получали чМГ (ФСГ/ЛГ 75:75, хумегон, «Органон» и меногон, «Ферринг») или рекФСГ (гонал-Ф, «Сероно»). Начальная доза гонадотропинов составляла 150—300 МЕ/сут и изменялась в соответствии с индивидуальным ответом яичников на стимуляцию.

При достижении тремя фолликулами размеров более 18 мм назначали овуляторную дозу хорионического гонадотропина — ХГ (прегнил, «Органон») 5000—10 000 МЕ и через 36—38 ч проводили аспирацию фолликулов. Оплодотворение проводили по стандартной методике, перенос эмбрионов осуществляли на 3-й день после получения ооцитов. Для поддержки лютеиновой фазы внутримышечно ежедневно вводили 50 мг прогестерона. На 14-й день после переноса эмбрионов определяли уровень ХГ в сыворотке крови (биохимическая беременность фиксировалась при уровне ХГ выше 25 МЕ/л). Диагностику клинической беременности проводили с помощью УЗИ на 4-й неделе после переноса эмбрионов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Распределение пациенток по возрастным группам и соответствующие им средние показатели по количеству ампул чМГ/рекФСГ, числу дней стимуляции, количеству созревших фолликулов и полученных в результате пункций яйцеклеток представлено в таблице.

Известно, что процесс выхода фолликулов из покоящегося примордиального пула полностью

зависит от возраста женщины и уменьшается с 50—53 в 20—25 лет до 3—5 в 40—43 года [8]. Соответственно и эффективность овариальной стимуляции напрямую зависит от возраста пациенток [1, 2, 12]. В ходе настоящего исследования показано, что у женщин с возрастом требуется большее число ампул чМГ/рекФСГ для адекватного ответа яичников при стимуляции суперовуляции в программах ЭКО. Так, наименьшее количество ампул чМГ/рекФСГ, необходимое для овариальной стимуляции, было у женщин в возрасте до 25 и 26—30 лет ($30,3 \pm 3,4$ и $29,3 \pm 0,6$ соответственно). У женщин в возрастном диапазоне 31—35 лет расход препаратов был значительно выше и составил $33,1 \pm 0,8$ ампулы (разница статистически достоверна, $p < 0,05$). С возрастом пациенток количество ампул чМГ/рекФСГ для стимуляции суперовуляции продолжает увеличиваться: в группе женщин 36—40 лет этот показатель составил $38,7 \pm 1,2$, у пациенток старше 41 года — $42,5 \pm 1,9$ (разница статистически достоверна, $p < 0,5$). Большая концентрация чМГ/рекФСГ необходима для преодоления возрастающего в процессе старения репродуктивной функции «базального» уровня ФСГ, что позволяет набрать когорту примордиальных фолликулов, которые при поддержке высоких концентраций чМГ/рекФСГ смогут достигнуть преовуляторного состояния.

Однако при этом сравниваемые возрастные группы имели существенные различия по количеству пунктированных фолликулов и соответственно по числу полученных ооцитов. Наибольшее число зрелых фолликулов наблюдалось у молодых женщин в возрастных группах 19—25 и 26—30 лет — $9,6 \pm 1,7$ и $10,1 \pm 0,3$ соответственно. С возрастом зафиксировано достоверное снижение числа зрелых фолликулов: в возрасте 31—35 лет до $9,2 \pm 0,4$, в 36—40 лет — до $7,6 \pm 0,4$, наименьшее количество ($7,2 \pm 0,6$) зрелых фолликулов наблюдалось у пациенток старше 41 года. Соответственно и среднее количество полученных при пункции ооцитов снижалось с возрастом пациенток (см. таблицу). Полученные нами результаты закономерны и сопоставимы с данными литературы [2, 7, 11]. При оценке состоя-

Возрастные группы и результаты овариальной стимуляции

Возрастной диапазон, годы	Число пациенток	Средний возраст, годы	Число ампул чМГ/рекФСГ	Число фолликулов	Число полученных ооцитов (% нормальных зрелых ооцитов)
19—25	21	$23,8 \pm 2,8$	$30,3 \pm 3,4$	$9,6 \pm 1,7$	$7,9 \pm 1,5$ (87,3)
26—30	137	$28,4 \pm 0,6$	$29,3 \pm 0,6$	$10,1 \pm 0,3$	$8,3 \pm 0,2$ (88,0)
31—35	118	$33,0 \pm 0,8$	$33,1 \pm 0,8$	$9,2 \pm 0,4$	$7,5 \pm 0,3$ (84,0)
36—40	84	$38,0 \pm 1,1$	$38,7 \pm 1,2$	$7,6 \pm 0,4$	$6,3 \pm 0,3$ (90,5)
41—48	43	$42,5 \pm 1,9$	$41,4 \pm 1,8$	$7,2 \pm 0,6$	$6,0 \pm 0,4$ (88,3)

ния ооцит-кумулюсного аппарата ожидалось снижение процента нормальных зрелых ооцитов в отношении общего числа полученных, как это было показано другими исследователями [2, 5]. Однако нами достоверных различий в отношении этого показателя у женщин разных возрастных групп не выявлено (значения колебались от 84 до 90,5%).

Оценка оплодотворения у женщин разного возраста представлена на рис. 1.

Выявлены следующие закономерности: наибольшая частота нормального оплодотворения (с формированием двух пронуклеусов и двух полярных тел — *2PN2PB*) наблюдалась у пациенток в возрасте 19—25 лет и составляла 77,4%, с возрастом отмечалось поступательное снижение данного показателя с минимальным значением в старшей возрастной группе — 62,6%. Частота неоплодотворенных ооцитов (**PN1PB*) незначительно увеличивалась с возрастом — минимальные показатели зафиксированы в возрасте 19—25 и 26—30 лет (15,3 и 13,8% соответственно), а максимальные — в возрасте 36—40 и 41—48 лет (соответственно 17,4 и 17,1%). Частота неоплодотворенных атретических ооцитов также сопряжена с возрастом пациенток — наименьшее значение зафиксировано в возрастной группе 19—25 лет (2,6%), в старших возрастных группах этот показатель значительно выше с максимумом в 31—35 лет (8%) и 41—48 лет (7,9%).

Наибольший интерес представляет сравнение частоты образования полиплоидов у женщин разного возраста. Полиплоидии преимущественно встречались в виде триплоидий, в редких случаях — в виде тетраплоидий и являлись результатом дигинии (диандрии) и/или нарушения блока полиспермии. Показана четкая зависимость частоты образования полиплоидов в зависимости от возраста пациенток. Так, наименьшая частота полиплоидов зафиксирована у пациенток младшей возрастной группы — 4,7%, в возрасте 26—

30 лет этот показатель составил 5,8%, в 31—35 лет — 8,4%, в 36—40 лет он увеличился до 8,7% и достиг максимума в старшей возрастной группе — 12,4%. Как правило, у человека большинство полиплоидных зародышей погибают в первые недели развития и лишь примерно 1% доживает до III триместра беременности. Описаны единичные случаи рождения у человека живых триплоидов (как правило, «мозаиков»), погибающих обычно сразу после рождения [4].

Наличие других хромосомных аномалий (трисомий, моносомий, хромосомных аберраций) не сказывается, как правило, на «фенотипе зигот», что не позволяет выявлять такие клетки визуально. Выявление гамет и эмбрионов с генетическими нарушениями требует применения методики преимплантационной диагностики. Однако опосредованно их можно прогнозировать при дегенеративных необратимых изменениях клеток. Как показали цитологические и цитогенетические исследования, они включают деформацию цитоплазмы, нарушение ее структуры с лизисом отдельных участков, фрагментацией, вакуолизацией и резким расширением перивителлинового пространства и др. [5]. Возможно, установленное нами увеличение числа атретических ооцитов и зигот с возрастом пациенток отражает и возрастное нарастание генетических нарушений в клетках.

Существенных различий по количеству подсаженных эмбрионов у пациенток различных возрастных групп не наблюдалось — значения колебались от 3,1 до 3,4 (рис. 2). Незначительное нарастание числа эмбрионов для переноса в старших возрастных группах ($3,4 \pm 0,3$ в 36—40 лет и $3,3 \pm 0,4$ в 41—48 лет) объясняется тем, что у пациенток старше 35 лет подсаживали максимально возможное количество эмбрионов, в то время как в младших возрастных группах в целях профилактики многоплодной беременности число эмбрионов для переноса ограничивали.

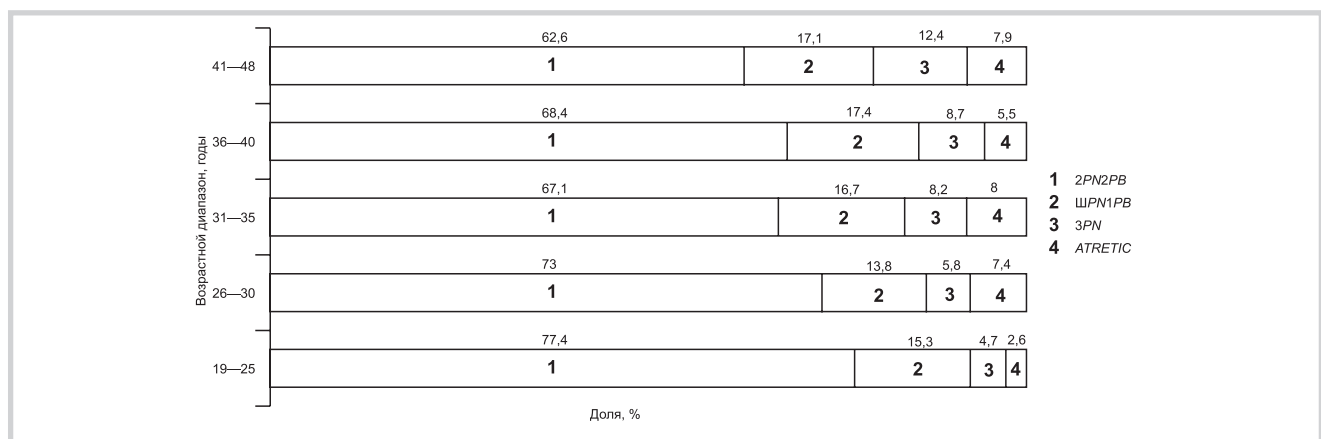


Рис. 1. Сравнительная оценка оплодотворения ооцитов у пациенток разного возраста.

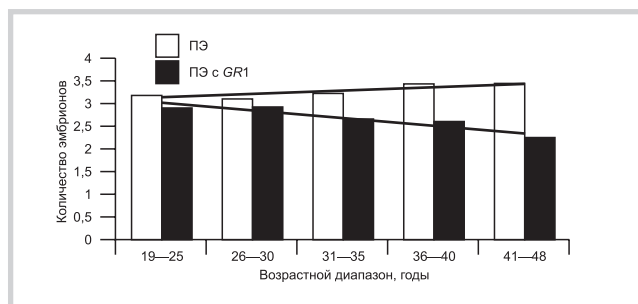


Рис. 2. Количество и качество подсаженных эмбрионов у пациенток разных возрастных групп. ПЭ — перенос эмбрионов.

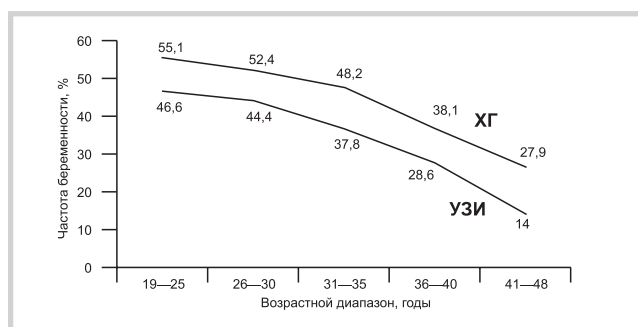


Рис. 3. Частота наступления беременности (биохимической и диагностируемой при УЗИ) у пациенток разных возрастных групп.

Значительными представляются различия между пациентками разного возраста по качеству подсаживаемых эмбрионов. Если у женщин в возрасте 19—25 и 26—30 лет доля эмбрионов высокого качества (*GR1*) составляла соответственно 90,3 и 93,5% от общего числа, то с возрастом их относительное число снижалось: у пациенток 31—35 лет — 81,3%, 36—40 лет — 76,5%, старше 41 года — только 66,7%.

Все вышесказанное не может не отражаться на конечном результате процедуры ЭКО — частоте наступления беременности (рис. 3).

Самой перспективной в отношении беременности является, что вполне закономерно, младшая возрастная группа пациенток — частота наступления биохимической беременности (на 14-й день после переноса эмбрионов) составляла 55,1%, частота беременностей, диагностируемых при УЗИ (на 28-й день после переноса эмбрионов), — 46,6%. С возрастом частота наступления беременности значительно снижалась. В группе пациенток в возрасте 26—30 лет частота беременности биохимической и диагностируемой при УЗИ была соответственно 52,4 и 44,4%, у пациенток в возрасте 31—35 лет — 48,2 и 37,8%, 36—40 лет — 38,1 и 28,6%. Минимальная частота наступления беременности зафиксирована у женщин старше 41 года — 27,9% (биохимическая) и 14% (диагностируемая при УЗИ).

Между показателями частоты наступления беременности и рождения ребенка находится, уменьшая последний, показатель эмбриональной гибели (ранние пренатальные потери). По данным разных авторов, в программах вспомогательной репродукции он колеблется от 10—20 до 40% и даже 60% (в старших возрастных группах) [9]. Разница по частоте наступления биохимической беременности и беременности, диагностируемой при УЗИ, отражает ранние пренатальные потери в достаточно узком периоде — между 14-м и 28-м днем беременности. Однако сравниваемые возрастные группы существенно различаются по данному показателю. Если у пациенток в возрасте до 25 лет и 26—30 лет ранние пренатальные потери в период с 14-го по 28-й день беременности составляли 15,4 и 15,2% соответственно, то у женщин в возрасте 31—35 лет — 21,6%, 36—40 лет — уже 25%, а максимальные показатели — до 50% выявлены в старшей возрастной группе.

Необходимо отметить, что нарушение развития и внутриутробная гибель не связаны с явной патологией организма матери или отца (соматическая патология, инфекции, резус-конфликт, генетические заболевания, интоксикация и др.). В данном случае имеют место так называемые «естественные эмбриональные потери», происхождение которых в большинстве случаев связано с изменениями, в том числе и генетическими, возникшими в период постэмбрионального онтогенеза, когда яйцеклетка развивается внутри фолликула, а также с процессами оплодотворения и раннего эмбрионального развития. Гибель зародышей в процессе имплантации может быть обусловлена, помимо перечисленных выше причин, недостаточностью второй фазы цикла (изначально существовавшей или возникшей в процессе овариальной стимуляции), а также особенностями становления иммунологических отношений эмбриона с организмом матери вследствие отсутствия трубного периода развития, в который эти отношения начинают активно устанавливаться. Вероятно, свой вклад в патологию раннего развития вносят внешние (экологические, антропогенные, социокультурные и др.) факторы, а также условия культивирования, реальное влияние которых оценить практически невозможно. Таким образом, возникновение и элиминация аномальных гамет, зигот и эмбрионов как в программах вспомогательной репродукции, так и в естественных циклах — процесс как необходимый, так и закономерный и является результатом нарушения ряда механизмов, регулирующих репродуктивный процесс.

ВЫВОДЫ

В ходе изучения эмбриологических аспектов ЭКО и успешности технологии вспомогательной

репродукции в зависимости от возраста пациенток мы пришли к следующим выводам.

1. Эффективность овариальной стимуляции напрямую зависит от возраста пациенток. С возрастом требуется большее число ампул чМГ/рекФСГ для адекватного ответа яичников при индукции суперовуляции в программах ЭКО. При этом среднее количество зрелых фолликулов и соответственно полученных при пункции ооцитов снижается.

2. Вероятность нормального оплодотворения снижается с возрастом и сочетается с увеличением количества неоплодотворившихся и дегенерирующих ооцитов. Особого внимания заслуживает нарастание частоты генетических нарушений, что впоследствии может привести как к увеличению пренатальных потерь на разных сроках беременности, так и к рождению генетически неполноценного потомства.

3. Частота наступления беременности прямо зависит от возраста пациенток и снижается в 3,3 раза с увеличением возраста от 19 до 48 лет. Кроме того, с возрастом женщины значительно увеличивается риск пренатальных потерь, что обусловлено как генетическими, так и средовыми причинами.

В основе уменьшения способности к зачатию лежат тонкие механизмы, связанные с ухудше-

нием качества ооцитов. Отмеченное с возрастом увеличение частоты атретических ооцитов и дегенерирующих эмбрионов, по-видимому, сопряжено с нарастанием генетических нарушений в клетках. При этом метод ЭКО позволяет визуализировать дегенеративные изменения ооцитов и эмбрионов и проводить их целенаправленную селекцию. Однако учитывая повышенный риск рождения потомства с генетическими аномалиями у пациенток старших возрастных групп, рекомендовано проведение преимплантационной генетической диагностики наследственных заболеваний методом биопсии полярных тел яйцеклетки и/или бластомера эмбриона с использованием флуоресцентной гибридизации и других методов генетической диагностики [14]. Таким образом, пациентки старших возрастных групп должны привлекать особое внимание врачей-репродуктологов в плане как пересмотра тактики лечения с консервативных методов в пользу ЭКО, выбора оптимальных схем овариальной стимуляции, так и более тщательного ведения беременности. В связи с тем, что возраст женщины и соответственно качество яйцеклеток являются основным лимитирующим фактором успеха при ЭКО, может быть рекомендован переход пациенток старшей возрастной группы к программам донации ооцитов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Боярский К.Ю. Старение репродуктивной системы и результативность вспомогательных репродуктивных технологий (обзор литературы). Пробл репрод 1996; 4: 57—67.
2. Боярский К.Ю. Цитогенетический анализ ооцитов, полученных у женщин старшей возрастной группы в программе ЭКО. Пробл репрод 1998; 2: 34—36.
3. Головачев Г.Д. Наследственность человека и внутриутробная гибель. М: Наука 1983; 290.
4. Дыбан А.П., Баранов В.С. Цитогенетика развития млекопитающих. М: Наука 1978; 390.
5. Никитин А.И. Пренатальные потери в программах вспомогательной репродукции. Пробл репрод 1996; 4: 49—56.
6. Guttmacher A. Factors Affecting Normal Expectancy of Conception. JAMA 1956; 161: 855—860.
7. Hassold T., Jacobs P. Trisomy in man. Ann Rev Genet 1984; 18: 69—77.
8. Henderson S., Edwards R. Chiasma frequency and maternal age in mammals. Nature 1968; 218: 8—22.
9. Lancauster P.A. In Vitro Fertilization Pregnancies in Australia and Neu Zealand. Med J 1988; 148: 3: 429—436.
10. Plachot M., Grouchy J., Junca A. Chromosomal Analysis of Human Oocytes and Embryos in an IVF Programm. Ann NY Acad Sci 1988; 541: 384—397.
11. Plachot M., Grouchy J., Junca A. From Oocyte to Embryo: a Model, Deduced Form In Vitro Fertilization, for Natural Selection against Chromosome Abnormalities. Ann Genet 1987; 30: 22: 115—116.
12. Tonner J., Philput C., Jones J. Basal Follicle Stimulating Hormone is a Better Predictor of In Vitro Fertilisation Performance than Age. Fertil Steril 1991; 55: 784—791.
13. Tsuji K., Nakano R. Chromosome Studies of Embryos from Induced Abortions in Pregnant Women Age 35 and Over. Obstet Gynec 1987; 52: 3: 542—548.
14. Verlinski Y., Kuliev A. Human Preimplantation Diagnosis: needs, effecticity of genetic and chromosomal analysis. Baillieres Clin Obstet Gynaecol 1994; 1: 177—196.
15. Widra E., Gindoff P., Smotrich D. Achieving Multiple-Order Embryo Transfer Identifies Women Over 40 Years of Age with Improved IVF Outcome. Ibid 1996; 65: 103—108.

Вспомогательные репродуктивные технологии: взгляд через призму биоэтики

О.С. ФИЛИППОВ

Красноярская медицинская академия

Статья посвящена биоэтическим аспектам методов вспомогательной репродукции. Рассматриваются оригинальные воззрения на человеческую сущность эмбриона. Изложены взгляды на проблему «суррогатного» материнства, «рынок» половых клеток. Постулируется, что развитие медицины только тогда прогрессивно, когда выигрывает и род и индивид. Индивид не должен проигрывать в праве на жизнь и на смерть.

Ключевые слова: ВРТ, половые клетки, суррогатное материнство.

В конце 60-х годов XX века в атмосфере борьбы, которая велась против медицины и науки, американский биолог-биохимик и ученый-гуманист Ван Ранселер Поттер (1911—2001) ввел в научный обиход термин «биоэтика». Сегодня под этим словом мы понимаем «систематический анализ действий человека в биологии и медицине в свете нравственных ценностей и принципов».

В.Р. Поттер создал этот термин, чтобы указать на необходимость новой этики, которая могла бы противостоять тому вызову, который бросили человечеству научно-технические достижения. Наука может создавать достаточно сложные и трудно прогнозируемые ситуации, последствия которых нельзя предвидеть, если не изменить присущий науке традиционный способ мышления и этическую оценку получаемых результатов. «Человечеству срочно требуется новая мудрость, которая бы являлась знанием о том, как использовать знание» [5].

Оплодотворение *in vitro* и в самом деле произвело революцию в акушерстве и лечении женского бесплодия. Однако этот метод не лишен этических проблем. И не только из-за шокирующе безнравственных предложений (использование «суррогатной» матери или донорских яйцеклеток и спермы, являющихся чужими по отношению к супружеской паре), но и из-за разрушения человеческих эмбрионов на современном этапе развития метода экстракорпорального оплодотворения (ЭКО).

Говоря о первой стороне проблемы, следует признать, что отношение к «суррогатным» матерям до сих пор неоднозначно. Проф. Л.О. Бадалян писал: «В методе, как я позволю себе назвать, «матери-несушки» мы сталкиваемся с некоторой, я бы сказал, ветеринаризацией человеческих отношений. Мы никогда не уйдем в данном случае от конфликтов, трагедий, судебных дел, поскольку, соглашаясь на контракт, физиологическая мать часто не знает о силе материнских инстинктов, не

представляет себе, какое моральное испытание ее ждет. Вообще, дать яйцеклетку или сперму намного проще, чем выносить и родить ребенка, дав ему свою кровь, плоть, но, правда, не гены. Перспективен ли данный метод деторождения? Мне кажется — нет. Хотя, если люди готовы делать деньги любым способом, если перед женщиной встает дилемма — идти на панель или предложить себя на роль «матери-несушки», такой метод может и привиться. Но с моей точки зрения, это разновидность некоей биологической проституции» [3].

Другая точка зрения у профессора Колумбийского университета Р. Мэсленда: «Я не думаю, что в случае использования матерей-суррогатов мы сталкиваемся с чем-то аморальным. В этом случае у нас есть куда более острые и трудные для решения моральные проблемы, чем новые способы сотворения ребенка. Я имею в виду, скажем, нравственную защиту детей. Так называемая сексуальная революция, легкомысленное отношение части общества к сексу, к брачным связям — все это калечит ребенка, калечит его нравственность. И это, мне кажется, куда более основательный повод для тревоги, чем вторжение науки в тайны зачатия. И мать-суррогат, и «социальная» мать, обе они хотят ребенка, готовы дать ему кров, воспитать его. В конце концов, общество выработает моральный закон, чтобы регулировать эти отношения. Страшнее, когда в результате пороков общества ребенок приходит в мир, где он никому не нужен. Ну, а банк спермы нобелевских лауреатов? На мой взгляд, это просто крайняя степень чванства, а распространение этой формы неординарного метода деторождения весьма значительное» [2].

Говоря о человеческой сущности эмбриона, уместно вспомнить диакона Андреса Лоргуса, который утверждал, что зачатие — это дар от Господа, событие вселенского масштаба, и что если зачатие произошло, ребенок должен родиться, ибо его право на жизнь свято [4].

Для того чтобы повысить вероятность беременности при ЭКО, в полость матки одновременно переносят несколько эмбрионов; остальные, в лучшем случае, остаются в замороженном состоянии. Из числа введенных эмбрионов в матку развивается, как правило, один; другие подлежат уничтожению, а замороженные эмбрионы, если их не используют, погибают после 5 лет хранения, что приобретает не меньшее этическое значение, чем искусственный аборт.

При всем том «мы знаем, что количество случаев многоплодной (чаще всего двойни) беременности, которые мы фиксируем после родов, на самом деле минимум в два раза больше при зачатии и какое-то время после. Затем, одна яйцеклетка сохраняется, а другая (или другие) редуцируется. И если бы не современные возможности ультразвуковой диагностики, мы о таких случаях могли бы лишь догадываться. Однако увидев это своими глазами, я и в первый раз, и потом не испытываю желания вмешаться и восстановить справедливость. Потому, что принцип «всем сестрам по серьгам» возможен лишь в сказках, в которых все заканчивается сакраментальной фразой: «Они жили счастливо, долго и умерли в один день». В природе принцип конкуренции действует всегда... Когда дело касается основы основ всего живого, природа не считает возможным мелочиться. Помимо задачи сопровождения, охраны, авангарда и арьергарда определенная часть сперматозоидов выполняет роль дублера. Не может быть в таком деле без запасных вариантов, и наличие нескольких яйцеклеток моменту зачатия для этого и предназначено. Понятно, что к моменту nidации оплодотворенной яйцеклетки также предусмотрено несколько запасных эмбрионов... Запасные яйцеклетки, вдоволь сперматозоидов, несколько эмбрионов в полости матки, равные стартовые условия и пусть победит сильнейший! Разве это не справедливо, если взвешивать на весах эволюции? Так стоит ли нам брать на себя роль защитника того, что заведомо предназначено почти всегда быть невостребованным?» [1].

С другой стороны, сегодня в качестве материала для научных экспериментов метод ЭКО предлагает живые эмбрионы человека, об изучении которых раньше ученые могли только мечтать. Наличие такого доступа, безусловно, стимулирует у исследователей, работающих в этой области, желание использовать для опытов и научной работы лишние эмбрионы, полученные методом ЭКО, которые не предназначались для имплантации.

Дискуссии об определении статуса эмбриона, который бы с морально-этических позиций

позволил бы установить сроки, до которых эмбрион не является человеком, не утихают до сих пор.

Одно из возражений против признания эмбриона человеческим существом базируется на том факте, что до 8-й недели развития у него еще отсутствует человеческое выражение лица. Потому нельзя считать, что эмбрион является человеческим индивидуумом, до тех пор, пока он не достигнет такого состояния, когда будет точно определенной человеческая форма его тела. До этого времени он является «человеком в потенции», но еще не реальным человеческим индивидуумом.

Однако, согласно Аристотелю, потенциальным является то, что — если ему ничто не мешает — может само по себе проявиться и актуализировать самое себя. Активная потенция проявляет конституциональные способности данного существа к развитию «*ex natura sua*». В логике противников человеческой индивидуальности раннего эмбриона слово «потенция» употребляется в явно редуцированном его значении и обозначает лишь теоретическую возможность. Но эмбрион существует реально как настоящее человеческое существо. В потенции находится не его сущность или человеческий род индивидуума, а полное проявление его внутренних возможностей, которые подвержены процессу постепенного биологического созревания. Зигота имеет характер активной потенции, поскольку сама по себе, при отсутствии препятствий, приводит к полному развитию человека. Эмбрион является не теоретическим «человеком в потенции», а реальным и актуальным человеком.

Совершенно очевидно, что с момента зачатия, т.е. слияния женских и мужских половых клеток, человеческий эмбрион имеет в наличии все характеристики человеческого индивидуума:

- имеет новую, специфическую биологическую сущность со своей программой жизни и развития;

- имеет внутренний динамизм, определяемый и управляемый геномом, и направленный на постепенное развитие вплоть до формирования взрослого человека;

- существует в виде независимого организма, т.е. организованного биологического единства, который действует и размножается в строго определенном порядке;

- является независимым, т.е. не нуждается во внешних силах для поддержания своей жизненной структуры;

- является самоконтролируемым в осуществлении своей генетической программы;

- гаметы, из которых он образуется, доказывают его принадлежность к человеческому

роду, что ясно определяется также по особенностям принадлежащей ему генетической структуры (геном). Изучение эпигенетического процесса, т.е. процесса развития этого эмбриона и последующего плода, выявляет строгий порядок, регулярность, координацию, единство и постепенность динамики этого процесса. Это один и тот же организм постепенно достигает своей окончательной формы при помощи ряда непрерывных явлений, тесно связанных между собой, и постепенно переходит от простых форм организации жизни ко все более сложным.

Выводом является неопровержимое подтверждение того, что человеческий эмбрион имеет достоинство человеческой личности: то, кем будет взрослый человек, уже заложено в эмбрионе и готово фактически проявиться тогда, когда полностью реализуется геном плода. «Уже является человеком тот, кто им станет» (Тертуллиан).

В различных комитетах и комиссиях, занимающихся вопросами биоэтики, продолжаются горячие споры. В «Законе об искусственном оплодотворении», принятом в Германии, акцентируется мысль, что, защищая достоинство человеческого эмбриона, мы должны требовать позитивного обеспечения индивидуального эмбриона, гарантируя ему хранение и развитие. В Великобритании разрешено свободно использовать для научных исследований живые эмбрионы не старше 14 дней со дня зачатия. Такие исследования вообще не разрешены во Франции и США. Упрощенный подход к человеческому эмбриону дает шанс заниматься евгеникой.

Как только людям были предложены способы экстракорпорального зачатия, появились самые ненормальные отклонения, на которые не последовало никакой реакции или санкций со стороны государственных властей. Если бы перед тем, как внедрить эти способы в практику, над ними задумались, то многие из тех проблем, которые существуют сегодня, никогда бы не возникли — начиная с проблемы замороженных эмбрионов.

Кто сегодня может ответить и как может врач заверить будущую мать, что полученный путем ЭКО либо путем индуцированной беременности ребенок будет здоровым и полноценным психически и физически? И должен ли кто-то это гарантировать? В данных случаях право па-

циентки, восходящее до сознания во что бы то ни стало иметь ребенка, вступает в противоречие с ответственностью врача исполнить не только профессиональный долг, но и заповедь «не навреди».

Как рассматривать действие принципа «не навреди» по отношению к младенцу, которого забирают (на вполне законных основаниях) у его негенетической, но физиологической, «суррогатной» матери? Имеем ли мы моральное право лишать такую мать естественных материнских чувств и потребности заботиться о выношенном и рожденном ею ребенке?

В Мадриде в 2003 г. на Международном конгрессе по репродукции человека в одном из докладов обсуждался опыт использования в программе ЭКО донорских яйцеклеток, полученных от абортусов — девочек. По сути уничтоженные в матке, они благодаря усилиям человека способны стать биологическими матерями и дать жизнь своим детям, сами не прожив ни дня. Насколько это этично? Имеем ли мы моральное право проводить искусственную инсеминацию сохранившейся в криоусловиях спермой погибшего человека? Ответы на эти вопросы нужны уже сейчас, потому что, когда такие технологии встают на поток, возникает множество этических и правовых проблем.

Наконец, сегодня, в нашем промышленном мире, ЭКО — это мероприятие, представляющее для практикующих врачей экономический интерес. Жизнь человека имеет тенденцию обесцениваться, когда на другой чаше весов находится материальное благосостояние. При появлении и принятии какого-либо метода никто не ждет никаких ограничений или сдерживания со стороны производителей или пользователей. Возникает новая индустрия: зарождающийся «рынок» половых клеток, «аренда» матки для беременности. Единственный эффективный барьер — это соотношение стоимости и выгоды. Все, что может сделать сторонник нравственности, — это затем клеймить человеческое безумие, напоминая, что следовало бы делать и чего не следовало бы делать, если внимать доводам рассудка и мудрости.

В этой ситуации нельзя забывать, что развитие медицины только тогда прогрессивно, когда выигрывает и род и индивид. Индивид не должен проигрывать в праве на жизнь и на смерть.

ЛИТЕРАТУРА

1. Волков Н.А. Биоэтические проблемы аборта, контрацепции и новых репродуктивных технологий. В кн.: Основы биоэтики. Под ред. А.Н. Орлова. Красноярск 1997; 48–65.
2. Орлов А.Н. Милосердна ли легкая смерть? Красноярск 1995; 240.
3. Орлов А.Н. Биоэтика, избранные лекции. Красноярск 1996; 207.
4. Орлов А.Н. Основы клинической биоэтики. Красноярск 2000; 201.
5. Поттер В.Р. Биоэтика: мост в будущее. Красноярск 2002; 216.

Новости ВРТ

В Италии запретили «детей из пробирки»

«Дети из пробирки» будут теперь появляться в Италии значительно реже. В стране вступил в силу новый закон, который резко ограничивает возможности завести ребенка путем экстракорпорального оплодотворения. Новые правила, которые считаются — самыми жесткими из существующих сегодня в Европе, вызвали одобрение одних и резкое неприятие других.

По новому закону право на искусственное зачатие может получить лишь пара, состоящая в законном браке и доказавшая стабильность своих отношений. Выполнять процедуру можно лишь в специальных государственных клиниках. Врачи должны одновременно получать не более трех эмбрионов, и все они должны быть перенесены в матку женщины одновременно.

Вступившие в силу правила объявили вне закона донорство спермы, заморозку эмбрионов с целью дальнейшего использования, а также суррогатное материнство. По словам

тех, кто стоял в оппозиции к законопроекту еще на стадии его разработки, нововведения могут ухудшить эффективность экстракорпорального оплодотворения. Правительство обещает, что будет следить за этим и может пересмотреть правила еще раз.

Закон, который, по мнению авторов, должен защитить право эмбрионов на жизнь, рассматривают как реакцию католической церкви на действия некоторых итальянских ученых, которые шокировали очень многих. Совсем недавно они помогли забеременеть 68-летней женщине, а еще обещают скорое клонирование человека с репродуктивными целями.

Таки или иначе, деятельности частных клиник по лечению бесплодия в Италии приходит конец. Многие из них планируют перевести свою базу в соседние страны в надежде на то, что среди итальянцев найдется немало желающих приехать туда для искусственного оплодотворения.

Насколько непогрешима генетическая коррекция?

Сообщество ученых-медиков разделилось по вопросу о том, следует ли одобрить повсеместное введение генетической коррекции — метода, позволяющего определить, заложена ли в оплодотворенную яйцеклетку предрасположенность к генетическим заболеваниям.

Общество акушерства и гинекологии Японии активно обсуждает все аргументы за и против технологии, разработанной специально для того, чтобы удалять генетически дефектные эмбрионы. Однако многие специалисты утверждают, что метод генетической коррекции, который на данном этапе еще дает ощутимые погрешности, пока не может использоваться для принятия заключительного решения, следует или нет данному эмбриону превратиться в ребенка.

Мнение врачей разделилось и во время обсуждения этого вопроса в правительственном Совете по разработке государственной политики в области науки и техники, несмотря на то, что в конце прошлого года рабочая группа совета решила условно одобрить применение метода генетической коррекции.

Молодая пара, обратившаяся 23 января в университет Нагой с просьбой провести генетическую коррекцию их плода, направила соответствующее ходатайство городской общественности.

Вскоре после их брака у супруга начала развиваться мускульная дистрофия — неизлечимая болезнь, которая постепенно вызывает слабость всей мышечной системы организма.

«Теперь, когда я знаю, что моя болезнь носит генетический характер, я не хочу, чтобы мой ребенок переносил те же страдания», — заявил супруг.

В это время его жена уже была беременна, но супруги решили прервать беременность, когда медицинский тест показал, что зародыш унаследовал болезнь отца.

В своем ходатайстве супруги пишут, что хорошо понимают, что внедрение метода может привести к возникновению проблем этического и социального характера, но при этом они искренне желают иметь здорового ребенка и не хотят, чтобы их горе воспроизводилось в будущих поколениях.

В 1998 г. японское общество в целом одобрило метод генетической коррекции, но при условии, что он будет применяться только в случае серьезных генетических заболеваний, под строгим общественным контролем.

Городской университет Нагой и токийский университет Кэйю обратились с просьбой разрешить применение метода генетической коррекции в случае заболеваний мускульной дистрофией и получили широкую общественную поддержку.

Накануне Медицинское общество уже отклонило просьбу двух университетов, в том числе и университета Кагосима, на том основании, что клинический метод генетической коррекции не соответствовал тем заболеваниям, наличие которых предполагалось подвергнуть проверке.

В отличие от обычного генетического исследования при беременности, метод генетической коррекции позволяет женщине избежать аборта. Генетическая коррекция представляет собой технологию, которая позволяет будущим родителям выбрать желаемую ими оплодотворенную яйцеклетку и при этом не испытывать чувства вины за прерванную жизнь.

Но наряду с этим возникли и опасения, что использование метода генетической коррекции приведет к дискриминации в выборе эмбрионов для рождения.

Основанная в Осаке общественная организация, которая выступает против генетических манипуляций, недавно представила письмо с соответствующим запросом Медицинскому обществу Японии.

Эта организация, членами которой являются инвалиды, в своем письме указывает на то, что предварительная генетическая коррекция «будет способствовать росту дискриминации в отношении людей, страдающих врожденными заболеваниями и физическими недостатками. Нельзя допустить появления селекции людей на основе состояния их здоровья».

Некоторые акушеры и гинекологи выразили желание применять метод генетической коррекции в других целях. Один из таких врачей заявил: «Этот метод можно эффективно применять для отбора лучших яйцеклеток и их последующего оплодотворения, а не для установления диагноза генетических заболеваний».

В Соединенных Штатах около 70% генетических коррекций производятся для того, чтобы повысить успех искусственного оплодотворения. Эта технология также применяется для выбора пола зародыша.

Сёхэй Ёнэмото, президент Центра науки о жизни и обществе и эксперт по вопросам этики жизни, сказал: «Необходимо продолжить обсуждение этой проблемы, больше ос-

новываясь на конкретных фактах, таких как качественная сторона этого метода и результаты дебатов, проводимых специалистами других стран. Медицинское общество должно проявлять крайнюю осторожность в одобрении метода генетической коррекции и обратить пристальное внимание на общественное мнение».

Метод предварительной генетической коррекции позволяет применять технологию отбора яйцеклетки, не пораженной генетическим заболеванием, в то время как обычное предродовое тестирование касается уже существующего зародыша, позволяя путем взятия образца околоплодных вод определить, имеет ли он генетические отклонения.

В процессе проведения предварительной генетической коррекции яйцеклетки искусственно оплодотворяются, после чего одна или две клетки отделяются, когда ткань зародыша поделена примерно на восемь клеток.

Затем врачи анализируют генетический материал клеток и имплантируют в матку женщины только те зародыши, которые не поражены генетическим заболеванием.

Сторонники генетической коррекции говорят о пользе этого метода, поскольку он дает возможность супругам, страдающим наследственными заболеваниями, иметь здорового ребенка. Кроме того, будущие матери смогут избежать необходимости подвергаться аборту в случае негативного развития событий, поскольку аборт чреват серьезной физической и психологической травмой.

Впервые в мире предварительная генетическая коррекция была произведена в Великобритании в 1989 г.

Согласно данным правительственного совета, до 1997 г. в странах Запада генетической коррекции подверглись 377 супружеских пар в 35 различных медицинских центрах. С помощью этого метода родились 96 здоровых младенцев.

Разработан новый метод тестирования ДНК плода

Американские исследователи разработали новый метод тестирования ДНК плода, который не связан с использованием инвазивных методов — таких, как амниоцентез или проба ворсин хориона.

Ученые, работающие в биотехнологической компании «Равген», нашли способ увеличить количество ДНК плода, которые могут быть извлечены непосредственно из крови матери. В комментарии, сопровождающем исследование, который опубликован в «Журнале Американской медицинской ассоциации», говорится, что работа может иметь «большое клиническое значение» для пренатальной диагностики и скрининга онкологических заболеваний.

В настоящее время анализы на выявление синдрома и наследственных заболеваний — таких, как муковисцидоз, — основаны на взятии клеток плода, используя либо амниотическую жидкость, либо ворсины хориона. Оба метода требуют введения иглы в матку, поэтому это связано с небольшим риском выкидыша. По этой причине исследователи в течение некоторого времени пытались разработать неинвазивный метод для осуществления генетических тестов во время беременности.

Было известно, что небольшое количество клеток плода всегда попадает в кровь матери, где их атакует иммунная система. Но также предыдущие исследования показали, что

Однако в ряде стран, например в Германии, генетическая коррекция запрещена на том основании, что она считается одной из форм дискриминации человека.

Генетическая диагностика и коррекция требуют медицинских навыков самого высокого уровня. Однако степень точности генетической коррекции составляет не более 80% даже в лучших медицинских учреждениях Запада.

Эксперты говорят, что диагноз генетического заболевания должен быть обязательно подтвержден результатами анализа околоплодных вод и другими тестами, проводящимися в начале беременности.

В декабре прошлого года группа экспертов совета по этике жизни приняла решение разрешить применение метода предварительной генетической коррекции только в случае серьезных генетических заболеваний.

Открытые научные симпозиумы по данной проблеме планируется провести 8 февраля в Токио и 15 февраля в Кобэ.

Правительство приняло осторожное решение, в то время как ученые имеют диаметрально противоположные мнения.

Профессор университета Дзэти Саку Матино, защищающий метод генетической коррекции, говорит: «В настоящее время аборт стали легкодоступными и применяются весьма широко. При этом запрещение метода генетической коррекции, который наносит организму женщины значительно меньше ущерба, выглядит иррациональным». Но профессор Токийского университета Сусуму Симадзона относится к этой идее критически. «Мы еще недостаточно обсудили все проблемы, связанные с применением метода генетической коррекции, хотя у нас появляется возможность расширить диапазон методов воздействия на жизненный процесс», — говорит он.

небольшие количества «свободных ДНК плода» можно обнаружить в пробе материнской крови, обычно в окружении больших количеств ДНК из лейкоцитов матери.

В ходе нового исследования ученые обрабатывали пробы крови, взятые у беременных женщин, с помощью формальдегида, который «делал твердыми» кровяные клетки матери, мешая им разрываться и выпускать ДНК плода. Это увеличивало относительное количество присутствующих в крови ДНК плода — приблизительно с 7% в необработанных пробах крови до в среднем 25% в 69 пробах, обработанных формальдегидом. Более четверти проб содержали 50% ДНК плода, что подтолкнуло авторов написать, что «это закладывает серьезный фундамент для разработки неинвазивного теста для пренатальной диагностики». В комментарии добавляется, что этот тест мог бы также использоваться для выявления раковых клеток и для мониторинга их распространения.

Алистер Кент (Alastair Kent), директор британской Группы генетического интереса, заявил, что неинвазивная пренатальная диагностика дала бы беременным женщинам возможность получать информацию, основываясь на которой, они могли бы принимать решения, «не ставя под угрозу будущее своей беременности».

Новости (по материалам Интернета) подготовил
М.Ю. Емельянов

Особенности спектра медленных колебаний кардиоритма первобеременных женщин при различных состояниях плода

С.В. КАЛЕНТЬЕВА, Г.А. УШАКОВА

Государственная медицинская академия, Кемерово

Проведено 150 кардиоритмографических исследований у первобеременных женщин с целью выявления зависимости между показателями вариабельности ритма сердца матери и состоянием плода. Выявлена прямая зависимость между показателями кардиоритма матери, отражающими уровень и механизмы регуляции в системе мать—плацента—плод, и фетальным показателем кардиотокографического исследования, отражающим состояние адаптационных возможностей плода.

Ключевые слова: плод, беременность, кардиоритм, перинатальные осложнения.

Оценка состояния плода и новорожденного ребенка нередко представляют серьезную проблему для акушеров и неонатологов. Возможность применения многих диагностических методов у этой группы пациентов по естественным причинам ограничена. Значительную помощь в последние годы оказывает ультразвуковая диагностика, однако этот метод позволяет выявлять преимущественно структурные изменения, в меньшей степени отражая функциональные параметры органов и систем плода и новорожденного [1].

В последнее время в акушерской практике широко стал использоваться метод экспресс-анализа вариабельности ритма сердца (ВРС). Кардиоритм, отражая законченные циклы сердечной деятельности, является носителем информации о нервной и гуморально-гормональной регуляции, обмене энергии, метаболизме и в конечном итоге характеризует состояние адапционно-приспособительных процессов [2—5]. Показатели ВРС матери являются отражением нейровегетативно-гормонального и метаболического гомеостаза системы мать—плацента—плод. По состоянию спектра можно судить о выраженности защитно-приспособительных реакций организма и прогнозировать развитие акушерских и перинатальных осложнений.

В связи с вышеизложенным нами предпринята попытка провести корреляционные взаимосвязи параметров кардиоритмограммы матери и состояния плода.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

С целью выявления взаимосвязи показателей кардиоритма матери и состояния плода проведено 150 кардиоритмографических исследований и

выделены 3 группы женщин в зависимости от фетального индекса (по показателям кардиотокографии): в 1-й группе (40 случаев) фетальный индекс был меньше 1,0 и соответствовал хорошим компенсаторным возможностям плода в условиях нагрузки; во 2-й группе (70 случаев) — фетальный индекс составлял от 1,0 до 2,0 и свидетельствовал о сниженных компенсаторных возможностях плода; в 3-й группе (40 случаев) фетальный индекс был выше 2,0 и свидетельствовал об антенатальном дистресс-синдроме плода.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В 1-й группе, по данным кардиоритмографии, во всех случаях отмечалось доминирование центрального контура управления (рис. 1).

Вегетативный баланс находился в состоянии равновесия, соотношение всех трех компонентов спектра было правильным, и их значения колебались в допустимых пределах.

Во 2-й группе (рис. 2) также имело место доминирование центрального контура управления.

Вегетативный баланс в 57,1% случаев находился в состоянии равновесия и в 42,9% — смещен в сторону преобладания активности симпатической нервной системы. На кардиоритмограмме регистрировалось повышение активности 10-секундных (*LF*) ритмов в исходном состоянии и в нагрузочный период. В период восстановления в 14,3% случаев отмечалось доминирование барорецептивного пика над остальными компонентами спектра.

В 3-й группе на фоне доминирования центрального контура регуляции отмечалась высокая активность автономного контура управления (рис. 3).

В половине случаев вегетативный баланс был смещен в сторону преобладания активности

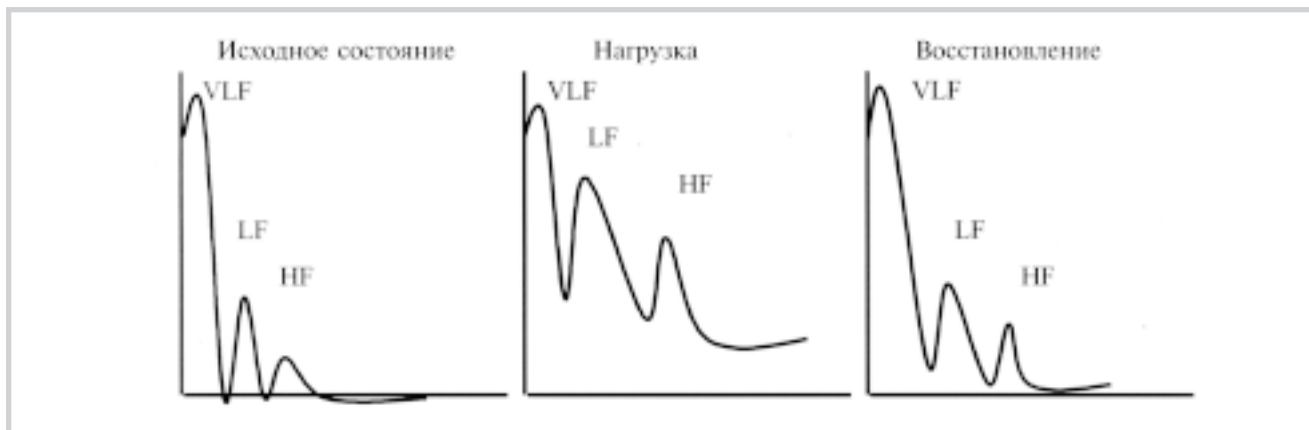


Рис. 1. Кардиоритмограмма при физиологических родах у первобеременных женщин.

Здесь и на рис. 2 и 3: VLF — низкочастотный (20-секундный) ритм (менее 0,08 Гц) — характеризует состояние центральной и симпатико-адреналовой регуляции; LF — среднечастотный (10-секундный) ритм (0,09—0,16 Гц) — характеризует состояние барорецептивной регуляции; HF — высокочастотный (3,5-секундный) ритм (0,17—0,5 Гц) — характеризует активность вагоинсулярной регуляции.

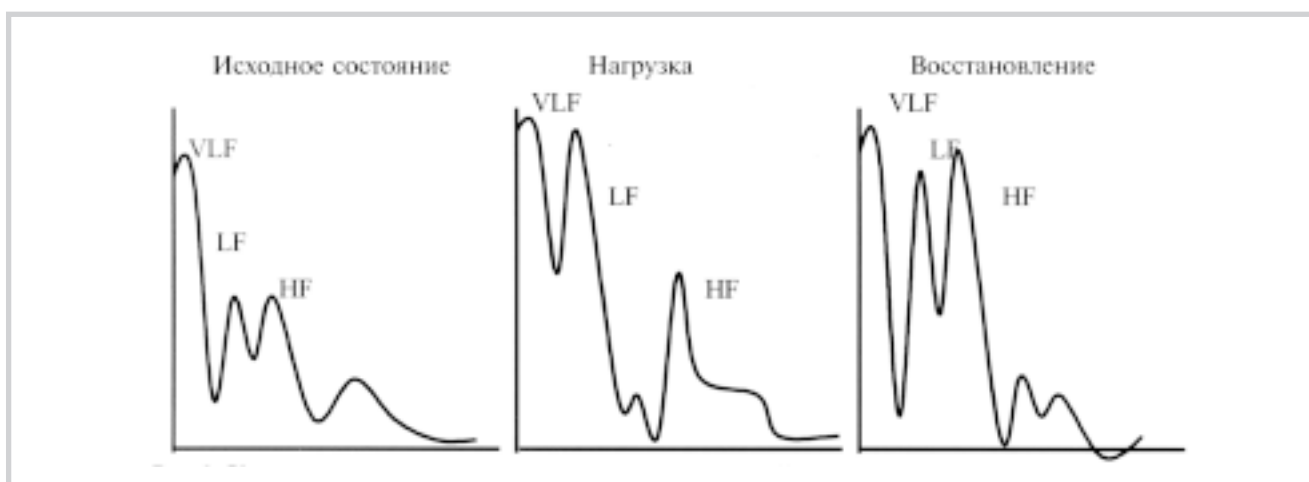


Рис. 2. Кардиоритмограммы при дискоординированной родовой деятельности.

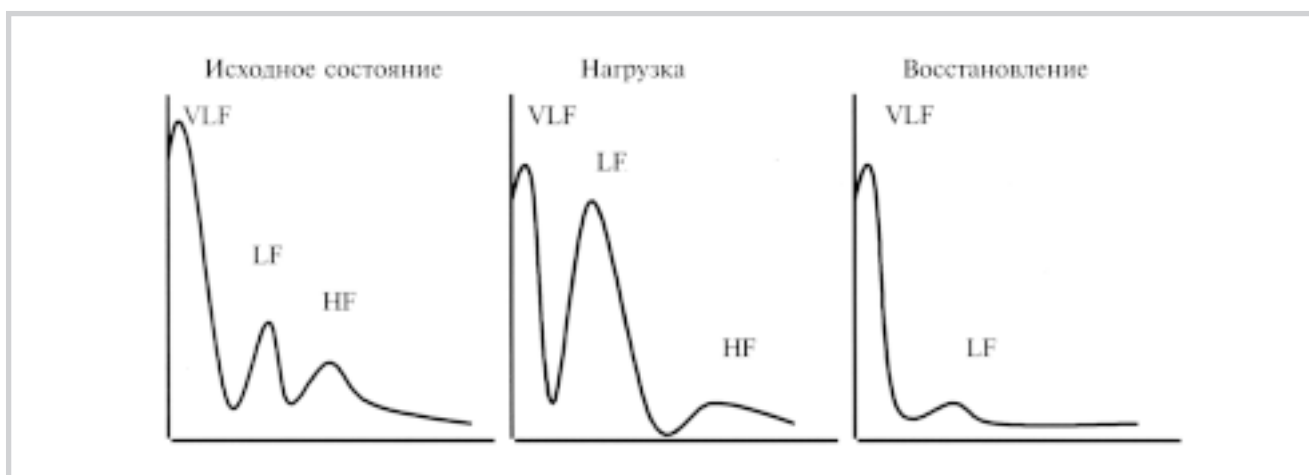


Рис. 3. Кардиоритмограммы при слабости родовой деятельности у первобеременных женщин.

либо симпатической нервной системы, либо — парасимпатической. На кардиоритмограмме на фоне высокой амплитуды 10-секундных волн в

нагрузочный и постронагрузочный периоды имела место высокая амплитуда 3,5-секундных ритмов.

Таким образом, при повышении активности центрального контура регуляции, регистрируемом при кардиоритмографии матери, имела место компенсаторная форма хронической гипоксии плода, что отражает реакцию организма в ответ на «стрессующее» воздействие гипоксии. При этом активируется гуморальное звено регуляции, которое за счет комплексного воздействия на функцию сердца, сосудов и другие органы обеспечивает срочную адаптацию организма плода к кислородному дефициту. При снижении активности центрального контура регуляции диагностировалась субкомпенсация хронической гипоксии плода, а при выраженном ослаблении регулирующей роли центрального контура управления, отражающем истощение симпатико-адреналовой активности, имела место декомпенсация (антенатальный дистресс-синдром плода). При данных отклонениях кардиоритма матери

регистрировалась выраженная активация парасимпатической нервной системы, что в свою очередь усугубляло имеющиеся нарушения регуляции сосудистого тонуса и еще больше ухудшало состояние плода.

Механизмы регуляции обеспечивают оптимальную интенсивность метаболических процессов и перераспределение объемов крови в соответствии с потребностями рождающей матки, плаценты и плода. Рациональное ведение родов на основе мониторинга кардиоритма роженицы способствует оптимальному поддержанию и сохранению дыхательной функции плаценты. В результате уменьшается вероятность развития внутриутробных асфиксий плода, что ведет к снижению перинатальных потерь в родах и в раннем неонатальном периоде. Нарушение же этих механизмов неблагоприятно отражается на состоянии плода.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Евсеев Д.А., Цирельников Н.И.* Медленные колебательные процессы в организме человека. Сб. науч. трудов III Всероссийского симпозиума с международным участием. Новокузнецк 2001; 133—139.
2. *Флейшман А.Н.* Методические аспекты спектральной экспресс-диагностики гормонально-вегетативного состояния организма на основе компьютерного анализа кардиоинтервалов. Новосибирск 1994; 30.
3. *Гулик В.Ф., Неретин К.Н., Слепушкин В.Д. и др.* Использование метода экспресс-анализа медленных колебаний гемодинамики в акушерстве и акушерской анестезиологии (общие принципы). Сб. науч. трудов II Симпозиума по медленным колебательным процессам гемодинамики. Новокузнецк 1999; 72—75.
4. *Михайлов В.М.* Вариабельность ритма сердца. Опыт практического применения метода. Иваново 2000; 182.
5. Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Eur Heart J 1996; 17: 33—381.

Репродуктологи всех стран — объединяйтесь!

(Продолжение; начало на с. 25)

Ефименко Анатолий Федорович — заведующий отделением оперативной гинекологии клиники «Медиком», Киев, Украина

medikom@gu.kiev.ua

Здановский Валерий Мстиславович — директор Центра по лечению бесплодия ЭКО, Москва

rosnil@dol.ru

Зорина Ирина Вадимовна — врач акушер-гинеколог, клиника «Altravita», Москва

irinazorina@yandex.ru

Зыряева Наталья Александровна — врач акушер-гинеколог, НЦАГиП РАМН, Москва

natalia_zyriaeva@mail.ru

Иванушко Павел Николаевич — врач акушер-гинеколог, генеральный директор страховой медицинской компании «Отечество», Москва

assist@matrix.ru

www.otechestvo.ru

Исакова Эльвира Валентиновна — врач акушер-гинеколог, Международный центр репродуктивной медицины, Санкт-Петербург

isakova@bk3298.spb.edu

Карнаух Владимир Игоревич — врач акушер-гинеколог, директор Медицинской компании ИДК, Самара

repromed@mail.radiant.ru

Кауфман Александр Семенович — сервис-инженер Института медицинского приборостроения, Москва

alexkauf@mtu-net.ru

Продолжение на с. 80

Гестоз, нерешенные вопросы (обзор литературы)

3.3. ТОКОВА

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, Москва

Представлен обзор современных взглядов на состояние проблемы гестоза. Подробно освещены патогенетические аспекты этой патологии, показана необходимость дальнейшего ее изучения.

Ключевые слова: гестоз, терминология, принципы терапии, профилактика, материнская смертность.

Гестоз продолжает оставаться одним из частых и грозных осложнений беременности и родов, приводит к нарушению состояния здоровья матери, плода и новорожденного.

По данным отраслевой статистики Минздрава РФ, гестоз в среднем по стране выявляется у 18–22% беременных: 1998 г. — 18,5%; 1999 г. — 20,2%; 2000 г. — 22,2%; 2001 г. — 21,9%; 2002 г. — 22,7% [21].

Продолжающемуся увеличению частоты этой патологии способствует рост экстрагенитальных заболеваний в популяции женщин репродуктивного возраста. Это относится к заболеваниям почек, эндокринопатии, гипертонической болезни, сахарному диабету, отягощенной наследственности по гестозу, анемии; АФС, генетическим формам тромбофилии: *FV*-мутация Leiden, мутация *Pt* и т.д.; нарушениям обмена веществ, в т.ч. жирового обмена, гиперхолестеринемии, а также приобретенной гипергомоцистеинемии в результате дефицита витаминов группы *B*; многоплодной беременности и пр. [16].

Несомненным фактором риска возникновения гестоза является психосоциальный стресс, который характерен для конца XX столетия в связи с тем, что увеличилось число людей, испытывающих напряженные отношения в семье, неудовлетворенность занимаемой должностью, воздействие негативных событий, жалующихся на плохое эмоциональное состояние, вынужденных дополнительно работать [37].

По данным Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, доля сочетанных форм гестоза составляет 67,2%, моносимптомный гестоз в виде гипертензии встречается у 5,4%, сочетание гипертензии и отеков — в 12,8%, гипертензии и протеинурии — в 32,9%. У 48,6% пациенток с гестозом выявляется классическая триада симптомов [23]. На материале Московской области А.Л. Гридчик обнаружил классическую триаду симптомов у 53% женщин, умерших от гестоза [10].

Исследователи отмечают высокую частоту тяжелых форм гестоза в условиях Крайнего Севера и районах экономического неблагополучия (Норильск, Игарка, Ачинск, Красноярск, Лесосибирск, Канск) [7]. Причем его частота снижается в направлении с севера на юг [6, 27].

Классическими осложнениями гестоза является острая почечная недостаточность, мозговая кома, кровоизлияние в мозг, дыхательная недостаточность, отслойка сетчатки, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, плацентарная недостаточность. Кроме того, примерно у 9,5% встречаются атипичные формы гестоза, *HELLP*-синдром и острый жировой гепатоз беременных (ОЖГБ). *HELLP*-синдром связан с нарушением функции печени, сопровождается тяжелыми осложнениями, нередко несовместимыми с жизнью (разрыв капсулы печени, послеродовые кровотечения). Ранним проявлением *HELLP*-синдрома является повышение концентрации билирубина на фоне значительного увеличения печеночных ферментов и снижения числа тромбоцитов (ниже 10 000/мм³), что может явиться дополнительным критерием для экстренного родоразрешения [4, 32]. По данным В. Sibai и соавт. [41], *HELLP*-синдром встречается почти у 20% женщин с тяжелой преэклампсией и эклампсией и у 40% женщин с *HELLP*-синдромом диагностирована подкапсульная гематома печени. Полагают, что в развитии *HELLP*-синдрома важную роль играют аутоиммунные реакции.

ОЖГБ встречается у 0,2–0,3% к общему числу заболеваний печени при беременности и чаще развивается у первобеременных. Для него характерны снижение или отсутствие аппетита, слабость, изжога, тошнота, рвота, боли и чувство тяжести в эпигастральной области, кожный зуд, снижение массы тела, желтушность, печеночно-почечная недостаточность. При ОЖГБ часто развивается печеночная кома с нарушением функции головного мозга от незначительных наруше-

ний сознания до его глубокой потери с угнетением рефлексов [18].

Этиология гестоза до настоящего времени остается неясной. Вместе с тем продолжаются научные исследования, внося ценный вклад в понимание различных сторон патогенеза этого осложнения. Главной его составляющей является острое повреждение периферической сосудистой системы с нарушением функции клеток эндотелия, дисфункция которых является пусковым механизмом синдрома системного воспалительного ответа (ССВО), повреждением и нарушением функции тромбоцитов, эритроцитов, развитием гиповолемии, синдрома ДВС, нарушением регионарного кровотока и, как следствие, — прогрессирующим нарушением жизненно важных функций, возникновением полиорганной недостаточности [2, 16, 17, 26].

Свидетельством серьезного повреждения эндотелия при гестозе является повышение уровня фибронектина-гликопротеина, входящего в структуру сосудистой стенки [42]. Выявлено поражение хромосомных участков, кодирующих контроль за состоянием сосудистого тонуса, при этом вероятность семейного наследования преэклампсии в 4—5 раз выше, если матери имели это осложнение [40]. В настоящее время существует большое количество теорий развития гестоза (неврогенная, гормональная, почечная, плацентарная, иммунологическая, генетическая), но ни одна из них не отвечает полностью на все вопросы генеза данного осложнения беременности; выявленные ишемия, отек, выпот, спазм сосудов являются лишь этапами патогенеза.

Остаются дискуссионными и вопросы терминологии гестоза. Такие понятия, как «отеки беременных», «нефропатия», «поздний токсикоз», по современным научным представлениям являются неправомерными, т.к. могут быть следствием различных патологических состояний и вне беременности. Неоднократно эта проблема обсуждалась на различных съездах, конференциях, в периодической печати. Так, в 1996 г. этой проблеме был посвящен Объединенный пленум Межведомственного научного совета по акушерству и гинекологии РАМН и Российской ассоциации акушеров-гинекологов (Чебоксары). В материалах пленума, в литературе последующего времени продолжает упоминаться «поздний токсикоз беременных», «ОПГ-гестоз», «поздний гестоз», «гестоз», «нефропатия беременной», «ЕРН-гестоз», т.е. до настоящего времени отсутствует согласованная номенклатура этого осложнения. Еще в 1985 г. в решении Пленума правления Всесоюзного научного общества акушеров-гинекологов «Пути снижения материнской и перинатальной заболеваемости и смертности при

позднем токсикозе беременных» в пункте 6 записано: просить терминологическую комиссию (АМН СССР) изменить термин «токсикоз» на общепринятый термин «гестоз».

В международной практике существует много различных рекомендаций относительно терминологии для обозначения гипертензивных состояний, выявленных во время беременности. К числу таких терминов относятся легкая форма преэклампсии, гипертензия беременности, гипертензия вследствие беременности, ОПГ-гестоз и специфические гипертензии беременности.

Согласно терминологии Американского общества акушеров-гинекологов (1972), в классификацию гестоза входят отеки беременных, протеинурия, артериальная гипертензия, преэклампсия, эклампсия.

Близка к этой классификации и другая, принятая Международным обществом по изучению гипертензии при беременности. Это гестационная или транзиторная гипертензия. Это значит, что после 20 нед беременности у женщины с нормальным давлением до этого вдруг диастолическое давление достигает 90 мм рт.ст. и более при измерении через 4 ч. Такое давление должно нормализоваться на 6-й неделе после родов. Преэклампсия — это гипертензия и протеинурия. Эклампсия — появление судорог в первые 7 сут после родов. Как видно, эта классификация требует знания цифр АД и концентрации белка в моче до 20 нед беременности. В связи с этим существует еще одна группа в классификации — неклассифицируемая гипертензия и протеинурия.

В Швейцарии принята другая классификация гестоза: моносимптоматический ОПГ-гестоз (т.е. один из симптомов — отеки, протеинурия, гипертензия); полисимптоматический ОПГ-гестоз (т.е. 2 или 3 сочетания — отеки, протеинурия, гипертензия); угрожающая эклампсия; эклампсия судорожная.

По данным ВОЗ, гипертензия беременности означает повышение систолического давления более 30 мм рт.ст. или диастолического — более 15 мм рт.ст., или АД выше 140/90 мм рт.ст. при условии, что оно сохраняется во второй половине беременности или выявляется при беременности.

Большинство зарубежных авторов при сочетании симптомов ОПГ независимо от степени их выраженности определяют побочное состояние как преэклампсию. В руководстве Will'iams Obstetrics (2001) гестоз отдельно не выделяется. Это состояние рассматривается как гипертензивные расстройства при беременности (цитировано по [38]).

По Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здо-

ровьем (десятый пересмотр), изучаемая проблема представлена в классе XV «Беременность, роды и послеродовой период» во втором блоке «Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, родов и в послеродовом периоде» рубриками O_{10} — O_{16} [23].

Эта классификация по сравнению с предыдущей более детализирована, каждая нозология выделена отдельно. Так, рубрика O_{10} объединяет болезни, характеризующиеся повышенным артериальным давлением:

$O_{10.0}$ — это эссенциальная (первичная) гипертензия;

$O_{10.1}$ — гипертензивная (гипертоническая) болезнь с преимущественным поражением сердца;

$O_{10.2}$ — гипертензивная (гипертоническая) болезнь с преимущественным поражением почек;

$O_{10.3}$ — гипертензивная (гипертоническая) болезнь с поражением сердца и почек;

$O_{10.4}$ — вторичная гипертензия;

$O_{10.5}$ — гипертензивная (гипертоническая) болезнь, неуточненная.

Рубрика O_{11} включает перечисленные в рубрике O_{10} болезни с повышенным артериальным давлением в сочетании с протеинурией.

Рубрика O_{12} имеет 3 подрубрики — вызванные беременностью отеки; протеинурия; отеки с протеинурией.

Рубрика O_{13} — вызванная беременностью гипертензия с экскрецией белка с мочой в сутки менее 300 мг.

Рубрика O_{14} — вызванная беременностью гипертензия с экскрецией белка с мочой в сутки 300 мг и более.

Рубрика O_{15} — эклампсия дана в соответствии с этапами гестационного процесса — эклампсия во время беременности; в родах; в послеродовом периоде и эклампсия неуточненная.

Некоторые отечественные ученые предлагают в классификации гестоза выделить «критическую» форму (АД=170/110 — 200/130 мм рт.ст.), при которой необходимо немедленное прерывание беременности [32—35].

Хотя МКБ-10 действует с 1995 г., единая терминология отсутствует и в документах Минздрава России. Так, в приведенных документах используется термин «поздний токсикоз» и «токсикоз беременности» [21]. Вместе с тем в отчетной форме №32 МЗ РФ «Сведения о медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам» гестоз представлен двумя строками: «отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства» и «в т.ч. преэклампсия и эклампсия». В методических указаниях №99/80 Минздрава РФ «Современные подходы к диагностике, профилактике

и лечению гестоза» с равной частотой встречается «гестоз», «нефропатия», «преэклампсия», «эклампсия» [18].

В документах Госкомстата России значится «токсикоз беременности».

Тематическая литература пестрит понятиями: «поздний гестоз», «поздние гестозы», «нефропатия», «тяжелые формы гестоза». Причем в последнее понятие одни включают только преэклампсию и эклампсию, другие — еще и нефропатию.

Такое разночтение терминов не дает возможности сопоставить данные. Решение этой проблемы планируется на VI Российском форуме «Мать и дитя» в октябре 2004 г.

Исследователи продолжают предпринимать попытки дополнить существующие методы диагностики гестоза. Предложено огромное количество различных критериев оценки его тяжести: определение уровня кортизола в крови [30], фибронектина, гомоцистеина [24], суточный мониторинг артериального давления [14].

Исследованиями Б.Е. Гребенкина и соавт. [9] выявлено, что при сочетанном гестозе, развившемся на фоне тяжелого дефицита йода, количественная характеристика гипертензии не имеет первостепенного значения для оценки тяжести гестоза у больных преэклампсией и эклампсией. Отсутствие ранних и достоверных диагностических критериев ведет к поздней госпитализации и несвоевременному началу лечения, неправильному выбору времени и метода родоразрешения.

В настоящее время принципы терапии гестоза заключаются в создании лечебно-охранительного режима, осуществляемого за счет нормализации функции центральной нервной системы, восстановлении функции жизненно важных органов, включающего в себя гипотензивную, инфузионно-трансфузионную терапию, нормализацию водно-солевого обмена, реологических и коагуляционных свойств крови, структурно-функциональных свойств, маточно-плацентарного кровообращения, экстракорпоральных методов детоксикации и дегидратации, быстром и бережном родоразрешении.

И.С. Сидорова и И.О. Макаров считают, что к экстренным задачам лечения эклампсии относятся оксигенация 100% кислородом для снижения гипоксии мозга, введение седативных и наркотических средств, чтобы предупредить повторные приступы эклампсии, назначение магнезиальной терапии, оказывающей целенаправленное воздействие на нарушенный ионный гомеостаз, введение 20% раствора глюкозы в 100 мл изотонического раствора натрия хлорида для энергетического обеспечения мозга [32, 33].

Для определения ЦВД и осуществления длительной инфузионной терапии (не менее 2 сут) стандартными мероприятиями является катетеризация подключичной вены, а также катетеризация мочевого пузыря для контроля почасового диуреза.

Учитывая, что в последние годы гестоз рассматривается как возникающий при беременности синдром полиорганной недостаточности (СПОН), пусковым механизмом которого является синдром системного иммунного ответа, основные принципы терапии включают в себя удаление «повреждающих факторов» с помощью активной детоксикации — применение плазмафереза, плазмозаменителей — растворов гидроксиэтилированного крахмала в комплексной терапии беременных с гестозом [12, 19, 22, 25].

По данным В.Н. Серова и О.О. Заварзиной, проведение большого гестозом в 32—34 нед беременности дискретного плазмафереза и использование оксиэтилированного крахмала 6 и 10% способствует пролонгированию беременности на 2—3 нед и профилактике материнской летальности [13].

Включение в комплексную терапию гестоза энтеросгеля приводит к снижению содержания эндотоксина, сокращению продолжительности отека и гипертензионного синдрома у беременных [31]. Применение озонотерапии позволяет уменьшить медикаментозную нагрузку у беременных с гестозом почти в 2 раза [11]. Включение преформированных физических факторов (ПФФ) в комплексное лечение ОПГ-гестоза создает возможность получения положительного клинического результата при меньшей медикаментозной нагрузке на беременную и родильницу вследствие выраженного вазомоторного эффекта [36]. В комплексной интенсивной терапии тяжелых форм гестоза используется также гипербарическая оксигенация (ГБО).

Разработаны схемы инфузионной терапии, направленные на облегчение адаптации внешнего дыхания и центральной гемодинамики в раннем послеоперационном периоде [1].

Тяжелый гестоз определяет высокий риск родоразрешения для матери и плода. При отсутствии эффекта от терапии преэклампсии в течение 3—12 ч показано досрочное родоразрешение, как и при эклампсии [18].

Показаниями к кесареву сечению при гестозе Е.А. Чернуха считает: эклампсию во время беременности и в родах при отсутствии условий для родоразрешения через естественные родовые пути; тяжелые осложнения гестоза (подозрение или наличие кровоизлияний в мозг, отслойка или кровоизлияние в сетчатку, кома, ОППН, ПОНРП); отсутствие эффекта от лечения тяже-

лых форм нефропатии и преэклампсии при неподготовленных родовых путях; отсутствие эффекта от родовозбуждения или родостимуляции; сочетание гестоза с акушерской патологией (тазовое предлежание, крупный плод и др.); масса тела плода меньше 1500 г и незрелая шейка матки; ухудшение состояния роженицы (нарастание АД, тахикардия, одышка, появление неврологических симптомов) или плода в процессе родов при отсутствии условий для быстрого родоразрешения через естественные родовые пути [38].

Кесарево сечение при тяжелых формах гестоза проводится только под эндотрахеальным наркозом. При менее тяжелых формах возможно проведение операции под эпидуральной анестезией [18].

Во время родов через естественные родовые пути (при подготовленных родовых путях) тоже показана эпидуральная анестезия [29].

При лечении тяжелых форм гестоза наиболее частыми ошибками являются недооценка тяжести состояния, неадекватная терапия и/или ее несвоевременная реализация, бесконтрольная инфузионно-трансфузионная терапия, которая способствует гипергидратации, неправильная тактика родоразрешения — ведение родов через естественные родовые пути при тяжелых формах гестоза и их осложнениях, неполноценная профилактика кровотечения [18].

Универсальная гипоксия при гестозе и сопутствующий ей синдром полиорганной недостаточности часто приводит к летальности. Смертность при эклампсии зависит от многих причин: длительности течения гестоза, тяжести сопутствующих заболеваний и осложнений, своевременности и метода родоразрешения, объема анестезиологической и реанимационной помощи. Если при проведении современной комплексной терапии летальность от «чистой» формы гестоза невелика, то при сочетанной и осложненной достигает 40—75% [10].

Основными организационными факторами, приводящими к летальности, являются недооценка состояния беременной в женской консультации, несвоевременная госпитализация и неадекватная терапия в стационаре.

Анализ данных отраслевой статистики Минздрава РФ показывает, что от тяжелых форм гестоза в 2002 г. в стране скончались 73 женщины. Материнская смертность от этого осложнения в среднем по стране составила 5,23 случая на 100 тыс. живорожденных. По федеральным округам России этот показатель был следующим: Северо-Западный — 3,19; Южный — 3,89; Дальневосточный — 4,06; Центральный — 5,14; Уральский — 5,29; Приволжский — 6,28; Сибирский — 6,82.

У беременных группы высокого риска проведение профилактических мероприятий (фитосборы, дезагреганты, мембранстабилизаторы) с 8—10 нед приводит к снижению тяжелых форм гестоза в 2,5 раза, перинатальной смертности — в 1,8, перинатальной заболеваемости — в 2,9 раза [29].

Для профилактики легких форм ОПГ-гестоза применяется иммуноцитотерапия [14]. В литературе публикуется опыт организации высококвалифицированной централизованной неотложной помощи при тяжелых формах гестоза. Так, в Удмуртии создание сети межрайонных роддомов позволило унифицировать схему эффективных терапевтических мер. Организация круглосуточной выездной бригады, оснащенной реанимобилем, в составе: оперирующий акушер-гинеколог, анестезиолог республиканского перинатального центра, неонатолог, медсестра-анестезистка — изменила отношение к проблеме транспортировки — неотложные реанимационные мероприятия начинаются в ЦРБ, продолжают в ходе транспортировки и завершаются в полном объеме в отделении интенсивной терапии республиканского роддома [28].

В Тульской области практикуется проведение выездных курсов по повышению квалификации врачей; разработка и внедрение медико-организационных стандартов по ведению беременности при гестозе; организация работы выездной акушерско-реанимационной бригады; включение в протокол обязательного обследования (УЗ-скрининг) почек у беременных; переливание свежемороженой плазмы в комплексе терапии тяжелых форм гестоза перед и после родоразрешения. Это снизило за последние 5 лет материнскую смертность от гестоза в 4,1 раза [8].

Гестоз не исчезает сразу после родов. Чем тяжелее его течение, тем дольше сохраняются у родильниц признаки этого заболевания. У 8—10% женщин полного выздоровления не наступает. Исследования показывают, что последствиями гестоза могут быть хронические заболевания внутренних органов: гломерулонефрит, пиелонефрит, гипертоническая болезнь и др.

Восстановление репродуктивной способности у этих женщин — это прежде всего восстановление их соматического здоровья, нормальной деятельности почек, сосудистой и нервной систем. В

противном случае неблагоприятный исход беременности и родов может повториться. Исследованиями З.В. Васильевой и соавт. [5] выявлено, что нормализация функции почек у женщин с нефропатией происходит через 5 лет, после преэклампсии — через 10 лет, а после эклампсии — даже через 10—15 лет не происходит полного восстановления их функции.

Многие исследователи выявили, что у беременных после перенесенного тяжелого гестоза встречаются высокие уровни антител к фосфолипидам (АФЛ) [3, 16].

Даже активное лечение гестоза во время беременности не может предотвратить развитие заболеваний почек или сосудистой системы в отдаленном после родов периоде. Этого можно достигнуть только длительным наблюдением за родильницей и коррекцией выявленных патологических изменений. В этом заключается медицинская реабилитация женщин, перенесших гестоз, которая, по мнению Е.А. Чернухи и М.М. Шехтмана, состоит в следующем: комплексную терапию в условиях стационара проводят в течение 2—3 нед. После выписки из стационара женщин этой группы в амбулаторных условиях наблюдает не только акушер-гинеколог, но и терапевт, нефролог и, по показаниям, другие специалисты [38, 39].

Продолжительность этого этапа реабилитации 6 мес, если за это время ликвидируются повышенное артериальное давление и протеинурия. Если этого не происходит, то перед врачом встает задача диагностики заболеваний, развившихся вследствие перенесенного гестоза. На этом этапе женщины госпитализируются в нефрологическое отделение больницы на 3—4 нед. Следующий этап реабилитации имеет целью устранение последствий гестоза [39]. Он осуществляется в поликлинике, продолжается до 1 года после родов. Проводится обследование в соответствии с особенностями выявленной болезни и продолжение лечения этого заболевания. Вопрос о допустимости последующей беременности решается по окончании реабилитационных мероприятий, не ранее чем через 1 год после родов.

Таким образом, обзор доступной нам литературы свидетельствует о том, что проблема гестоза продолжает оставаться актуальной и требует дальнейшего исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Абрамченко В.В., Киселев А.Г., Габелова К.А.* Программа инфузионной терапии, направленная на оптимизацию дыхания и кровообращения после кесарева сечения, как профилактика возможных осложнений у женщин, перенесших поздний токсикоз. В кн.: Проблемы ОПГ-гестозов. Чебоксары 1996; 107.
2. *Айламазян Э.К., Репина М.А.* Медицинские и социальные аспекты материнской смертности в регионах Севера-Запада Российской Федерации. Материалы V Рос. форума «Мать и дитя». М 2003; 559—560.
3. *Баймурадова С.М., Бицадзе В.О., Матвеева Т.Е. и др.* АФС и генетические формы тромбофилии у беременных с гес-

- тозами. Материалы IV Рос. форума «Мать и дитя». Ч.1. М 2002; 166—167.
4. *Белякова Г.И.* Функции печени при ОПГ-гестозах. В кн.: Проблемы ОПГ-гестозов. Чебоксары 1996; 28.
 5. *Васильева З.В., Иванчикова Н.Д., Моисеева Н.В. и др.* Диспансерное наблюдение за женщинами, перенесшими поздний токсикоз беременных. Чебоксары 1996; 125.
 6. *Вихляева Е.М., Супряга О.М.* Артериальная гипертензия у беременных: клинико-эпидемиологическое исследование. Тер арх 1998; 70: 10: 29—32.
 7. *Волков Н.А., Егорова А.Т., Кривцова Н.В.* Эпидемиология и особенности клинического течения поздних токсикозов в Красноярском крае. В кн.: Проблемы ОПГ-гестозов. Чебоксары 1996; 10.
 8. *Гранатович Н.Н.* Ретроспективный анализ материнской смертности при гестозе. Пробл беременности 2002; 6; 24—26.
 9. *Гребенкин Б.Е., Митенькина Е.В., Ширипкина Е.В.* Диагностические критерии тяжелого гестоза у беременных с дефицитом йода. Материалы IV Рос. форума «Мать и дитя». Ч.1. М 2002; 244—245.
 10. *Гридик А.Л.* Материнская смертность в условиях реорганизации здравоохранения Московской области (состояние, тенденции, профилактика): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М 2002; 36.
 11. *Гурьева В.А., Мясникова О.А.* Влияние озонотерапии и водно-иммерсионной компрессии на показатели центральной материнской и плодово-плацентарной гемодинамики у беременных с гестозом. Материалы IV Рос. форума «Мать и дитя». Ч.1. М 2002; 257—259.
 12. *Дюгеев А.Н., Фомин М.Д., Соколов В.А.* Интенсивная терапия атипичических форм поздних гестозов. В кн.: Проблемы ОПГ-гестозов. Чебоксары 1996; 132.
 13. *Заварзина О.О.* Комплексная интенсивная терапия тяжелых форм гестоза: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М 1999; 48.
 14. *Кира Е.Ф., Гайворонских Д.И., Рябинин Г.Б.* Автоматизированный мониторинг гемодинамических показателей у беременных с гестозами. Материалы IV Рос. форума «Мать и дитя». Ч.1. М 2002; 50.
 15. *Кулаков В.И., Ходова С.И., Мурашко Л.Е. и др.* Алгоритм применения иммуцитотерапии аллогенными лимфоцитами мужа при ОПГ-гестозах. Материалы IV Рос. форума «Мать и дитя». Ч.1. М 2002; 161.
 16. *Макацария А.Д., Баймурадова С.М., Бицадзе В.О., Аляутдина О.С.* Гестозы, АФС и гипергомоцистеинемия. Материалы IV Рос. форума «Мать и дитя». Ч.1. М 2002; 385—387.
 17. *Медвинский И.Д., Серов В.Н., Шабунина-Басок М.Р., Юрченко Л.Н.* Гестоз: новые аспекты старой проблемы. Материалы IV Рос. форума «Мать и дитя». Ч.1. М 2002; 398—400.
 18. Минздрав РФ. Современные подходы к диагностике, профилактике и лечению гестоза (методические указания №99/80). М 1999; 28.
 19. Минздрав РФ, НЦАГиП РАМН. Плазмаферез в интенсивной терапии тяжелых форм гестоза (пособие для врачей). М 2000; 5.
 20. Минздрав РФ, РГМУ. Обезболивание родов (регионарная анальгезия). Пособие для врачей. М 2002; 28.
 21. Минздрав РФ. Здоровье населения России и деятельность учреждений здоровья в 2001 году. М 2002.
 22. Минздрав РФ. Применение растворов гидроксипропилированного крахмала в интенсивной терапии и анестезиологическом пособии у беременных с тяжелым гестозом (информационное письмо). М 2002; 14.
 23. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем (десятый пересмотр). Т.1, Ч.2. ВОЗ, Женева 1995; 54—56.
 24. *Мурашко Л.Е., Серов В.Н., Ахмедова Е.М. и др.* Динамика уровня гомоцистеина у беременных с гестозом различной степени тяжести. Материалы V Рос. форума «Мать и дитя». М 2003; 143—144.
 25. *Пырегов А.В.* Плазмаферез в реабилитации родильниц с тяжелыми формами гестоза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М 2000; 26.
 26. *Репина М.А.* Гестоз как причина материнской смертности. Журн акуш и жен бол 2000; 3: 11—18.
 27. *Рыбников В.И., Ростовая Л.Х.* Эпидемиология поздних гестозов в Томской области. В кн.: Проблемы ОПГ-гестозов. Чебоксары 1996; 14.
 28. *Сабсай М.И., Харина Н.А., Илларионова Г.А., Кравчук Т.А.* Организационные аспекты профилактики материнской смертности в связи с ОПГ-гестозом. В кн.: Проблемы ОПГ-гестозов. Чебоксары 1996; 80.
 29. *Савельева Г.М.* Современные принципы диагностики, лечения и профилактики ОПГ-гестозов. В кн.: Проблемы ОПГ-гестозов. Чебоксары 1996; 80.
 30. *Салов И.А., Харитонова О.М., Глухова Т.Н.* Адаптационные возможности матери и новорожденного при гестозе. Матер. IV Рос. форума «Мать и дитя». Ч. 1. М 2002; 519—521.
 31. *Серов В.Н., Добронеецкая Д.В., Ильенко Л.Н., Ненахов Ф.В.* Патологическая эндотоксинемия при ОПГ-гестозах и ее специфическая компенсация. В кн.: Проблемы ОПГ-гестозов. Чебоксары 1996; 86.
 32. *Сидорова И.С.* Гестоз. М: Медицина 2003; 415.
 33. *Сидорова И.С., Макаров И.О.* Основные принципы лечения эклампсии. Матер. V Рос. форума «Мать и дитя». М 2003; 203—204.
 34. *Сидорова И.С., Макаров И.О.* Поражение головного мозга при тяжелом гестозе. Там же; 205—206.
 35. *Сидорова И.С., Макаров И.О.* Эклампсия. Там же; 206—207.
 36. *Стругацкий В.М., Шехтман М.М.* Возможности физиотерапии ОПГ-гестоза. В кн.: Проблемы ОПГ-гестозов. Чебоксары 1996; 181.
 37. *Хальфин Р.А., Оганов Р.Г.* Современные подходы к медицинской профилактике неинфекционных заболеваний. Сб. докл. МЗ РФ. 2002; 53—56.
 38. *Чернуха Е.А.* Родовой блок. М 2003; 709.
 39. *Шехтман М.М.* Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. М: Триада-Х 1999; 815.
 40. *Arngrimsson R., Geirsson R.* Genetic aspects of Hypertension in Pregnancy. Acta Obstet Gynec Scand 1997; 167: 18.
 41. *Sibai B.M., Ramadan M.K. et al.* Maternal morbidity and mortality in 442, pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP-syndrome). Am J Obstet Gynecol 1993; 169: 1000.
 42. *Sud S., Gupta J., Dhaliwal L. et al.* Serial plasma fibronectin levels in preeclampsia. Intern J Obstet Gynec 1999; 66: 123—128.



Пессимистам:
Даже если Вас съели, у вас все равно есть два выхода.

Роль гемостазиологических нарушений в генезе невынашивания беременности (обзор литературы)

Ю.Э. ДОБРОХОТОВА, Г.Т. СУХИХ, Т.Б. ОЧАН, Л.З. ФАЙЗУЛЛИН, Э.М. ДЖОБАВА

Российский государственный медицинский университет; Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, Москва

Анализ данных литературы о роли гемостазиологических нарушений в генезе невынашивания беременности показал, что некоторые генетические формы тромбофилии играют определенную роль в развитии гемостазиологических нарушений, в свою очередь приводящих к невынашиванию беременности.

Ключевые слова: невынашивание, генетика, тромбофилия, гипергомоцистеинемия, беременность.

Проблема невынашивания беременности по своей социальной значимости занимает одно из ведущих мест в современном акушерстве. Решение ее является весьма сложной задачей и требует привлечения последних достижений медицинской науки и практики, а о масштабах перинатальных потерь красноречиво свидетельствуют данные статистики: невынашивание беременности составляет 20–25% от числа всех беременностей [2].

Наиболее пристального внимания заслуживает проблема привычного невынашивания беременности. Среди различных форм ее особое место занимает несостоявшийся аборт (*missed abortion*) или неразвивающаяся беременность, под которой понимают внутриутробную гибель эмбриона (плода), не сопровождающуюся его самопроизвольным изгнанием из полости матки с задержкой плодного яйца на неопределенно долгое время (критерии ВОЗ, 1980) [16]. Частота данной патологии в структуре репродуктивных потерь довольно высока — 10–20% [8, 24]. Однако надо отметить, что при привычном невынашивании в I триместре беременности в 75% случаев сначала погибает плод, а затем появляются те или иные симптомы прерывания беременности, и только благодаря возможностям ультразвукового исследования диагноз «анэмбриония» или «неразвивающаяся беременность» врач может поставить до появления ее симптоматики [22, 24]. Задержка погибшего плодного яйца в матке отрицательно сказывается на последующей репродуктивной функции женщины, угрожает ее здоровью и жизни, в том числе и за счет в различной степени выраженных гемостазиологических осложнений [13, 30].

Этиология невынашивания вообще и неразвивающейся беременности в частности чрезвычайно разнообразна и зависит от многих факторов. В настоящее время нет исчерпывающей клас-

сификации причин невынашивания. По-видимому, это обусловлено тем, что трудно свести в единую систему все многообразие причин, ведущих к прерыванию беременности и действующих одновременно или последовательно [24].

Большинство причин невынашивания достаточно хорошо изучены, выработаны принципы ведения пациенток. Однако, по данным разных авторов, у 20–40% женщин с привычным невынашиванием и, в частности, с неразвивающейся беременностью причина прерывания беременности остается до конца неясной [11, 23, 25].

В настоящее время уделяется большое внимание генетически детерминированным формам тромбофилии [12, 37]. Тромбофилией многие авторы называют состояние системы гемостаза, приводящее к тромбозу. Этот термин клиницисты обычно используют применительно к больным с некоторыми особенностями возникновения тромбозов (ранний возраст начала заболевания, частые рецидивы, семейный характер заболевания, резистентность к стандартной терапии, необычная локализация поражений — нижняя полая, мезентериальные и церебральные вены) [14, 21, 46]. Аномалии свертывающей системы крови, приводящие к генетически обусловленным тромбозам, могут быть связаны с недостаточностью ингибиторов коагуляции, фибринолитических факторов и избыточным уровнем прокоагулянтных факторов.

С начала 90-х годов XX столетия наряду с открытием наиболее распространенных наследственных тромбофилий активно ведутся исследования, направленные на выяснение их роли не только в структуре тромбозов, тромбофилических осложнений, но и в структуре репродуктивных потерь, обусловленных невынашиванием беременности, гестозами, преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты (ПОНРП) [18, 36, 42].

Накоплены значительные клинические данные и проведен анализ результатов многих исследований, позволяющий выделить наследственные тромбофилии в самостоятельную группу причин невынашивания беременности [37, 38]. По данным разных авторов, генетические формы тромбофилии среди причин привычной потери беременности составляют 10—30% [12, 38].

Именно во время беременности абсолютное большинство генетических форм тромбофилии клинически проявляется в виде тромбозов и акушерских осложнений, что связано с особенностями системы гемостаза при физиологически протекающей беременности. Наблюдается возрастание коагулянтного потенциала в связи с увеличением почти в 2 раза уровня всех факторов свертывания крови, кроме XI и XIII, на фоне снижения фибринолитической и антикоагулянтной активности [23, 24]. Организм как бы готовится к возможному кровотечению в процессе родов. Увеличение уровня фибриногена начинается с 3-го месяца беременности. Также возрастает активность фактора VIII. Отмечено небольшое снижение активности фактора XI и выраженное — фактора XIII (фибринстабилизирующего); при этом снижается уровень антитромбина III (АТ III) и протеина S. Также снижается фибринолиз в конце беременности и в процессе родов [34]. В раннем послеродовом периоде его активность возвращается к норме. Уровень тромбоцитов при неосложненном течении беременности остается практически неизменным. Помимо этого, в III триместре на 50% уменьшается скорость кровотока в венах нижних конечностей за счет снижения тонуса венозной стенки вследствие гормональных изменений во время беременности, а также из-за частичной обструкции беременной маткой венозного оттока [12]. Все эти факторы создают дополнительные условия для развития тромбоза на фоне уже существующей генетической тромбофилии.

Процесс имплантации, инвазии трофобласта и дальнейшее успешное функционирование плаценты являются сложным процессом эндотелиально-гемостазиологических взаимодействий со сложной регуляцией, который объективно нарушается при тромбофилии, в том числе и в случае генетических дефектов свертывания.

К наиболее частым и значимым формам наследственной тромбофилии относятся дефициты протеина C и протеина S, АТ III, мутация фактора V Leiden, мутация протромбина, дефицит гепарин-кофактора II, дефицит протромбина, плазминогена, фактора XII, дисфибриногенемия, синдром липких тромбоцитов, гомотестинемия и некоторые другие. Все они в значи-

тельной степени предрасполагают в первую очередь к тромбозам, но также и к акушерским осложнениям (ПОНРП, гестозы, антенатальная гибель плода, внутриутробная задержка развития плода) [17].

Резистентность к активированному протеину C и мутация фактора V (Leiden). В 1993 г. при исследовании плазмы больных семейной тромбофилией В. Dahlback установил, что антикоагулянтный эффект активации протеина C был ниже, чем в контрольной группе. Этот феномен был назван резистентностью к активированному протеину C (APC). Дальнейшие исследования [36] показали, что резистентность к протеину C может быть обусловлена мутацией в гене, кодирующем фактор V свертывания крови, когда происходит замена аргинина в позиции 506 на глутамин. Данная мутация (*FVR506Q*) получила название мутации Лейдена [45]. При анализе крови можно выявить изменение резистентности к APC.

Следствием ее являются нарушения в функционировании системы протеина C, представляющей важнейший естественный антикоагулянтный путь. Протромботический эффект резистентности к APC при мутации Лейдена связан с нарушением деградации активированного фактора V (Va) с помощью APC (в то время как прокоагулянтный эффект мутировавшего фактора Va сохраняется), а также деградации фактора VIIIa. При этой мутации утрачивается важный расщепляющий участок, что замедляет разрушение фактора Va с помощью APC [12, 45].

Клинически мутация проявляется тромбозами вен, чаще глубоких, церебральными тромбозами, причем в более зрелом возрасте (старше 40 лет). Упомянутые ранее факторы риска увеличивают вероятность тромботических осложнений в несколько раз. В частности, к таким факторам относятся беременность, роды и послеродовый период. APC-резистентность в виде мутации Лейдена и связанные с ней нарушения гемостаза могут приводить к таким акушерским осложнениям, как плацентарная недостаточность, задержка внутриутробного развития плода, антенатальная гибель плода, тяжелые поздние гестозы. Это связывают с тромбозом спиральных артерий и неадекватным плацентарным кровотоком. У женщин с подобными осложнениями беременности частота этой мутации в 3 раза выше, чем у пациенток с нормально протекающей беременностью [12]. По данным одного из исследований, из 24 пациенток с венозными тромбозами поверхностных и глубоких вен нижних конечностей во время беременности мутация Лейдена была обнаружена в геноме у 6 женщин, причем у 2 — в гомозиготном состоянии [33]. Отмечено, что при наличии этой мутации раз-

вите тромбоза более вероятно во время первой беременности [35].

Согласно данным литературы, мутация Лейдена является одним из факторов риска повторных выкидышей, увеличивая их риск в 2—3 раза [37]. В другом исследовании у 50 женщин с самопроизвольным абортom, случившимся во II триместре беременности, распространенность резистентности к протеину С составила 20%, что было значительно выше, чем у женщин с самопроизвольным абортom в I триместре (5,7%; $p < 0,02$) и в контрольной группе (4,3%; $p < 0,002$) [47].

Мутация протромбина G20210A впервые была описана Poort и соавт. в 1996 г. В ряде случаев функциональные исследования при этой мутации выявляют повышенный уровень протромбина (более 115%) [41]. Тем не менее функциональные тесты не могут быть использованы в качестве скрининга и необходима ДНК-диагностика (методы полимеразной, лигазной цепной реакции).

Данная мутация наследуется по аутосомно-доминантному типу и приводит к увеличению активности факторов протромбинового комплекса и гиперкоагуляции, в связи с чем почти в 3 раза возрастает риск развития таких осложнений беременности, как ПОНРП, гестозы, задержка внутриутробного развития плода [17]. По данным одного из исследований, из 24 пациенток с венозными тромбозами поверхностных и глубоких вен нижних конечностей во время беременности, мутация протромбина обнаруживается у 3 женщин [33]. Также отмечено, что данная мутация увеличивает риск повторных выкидышей почти в 2 раза [37].

В последние годы появились данные о важной роли **гипергомоцистеинемии (ГГЦ)** в патогенезе микроциркуляторных и тромботических осложнений при различных заболеваниях, в том числе в акушерской практике. Впервые связь между гоомоцистеинурией и сосудистыми расстройствами обнаружили Gibson и соавт. в 1964 г. В дальнейшем D. McCully и соавт. [46] доказали связь между повышенным уровнем гоомоцистеина в крови и ранним развитием атеросклероза. Впоследствии во многих исследованиях была доказана роль ГГЦ в патогенезе раннего инфаркта миокарда и тромбоваскулярной болезни, развитии тромбоза глубоких и поверхностных вен, тромбоза сонных артерий, болезни Крона, некоторых психических заболеваний (эпилепсия) и др. Имеются данные о связи ГГЦ с развитием синдрома Дауна [52].

В последние же годы ГГЦ связывают с акушерской патологией, включая привычные выкидыши, гестозы, ПОНРП, дефекты нервной трубки у плода, плацентарную недостаточность, за-

держку внутриутробного развития плода [20, 26, 39, 40, 48, 50, 51, 53].

Гоомоцистеин (ГЦ) — аминокислота, содержащая сульфгидрильную группу, являющуюся продуктом метаболизма (деметилиации) пищевого метионина, которого много в животном белке. В плазме ГЦ находится в 4 формах: примерно 1% циркулирует в виде свободного тиола, 70—80% связано дисульфидными мостиками с белками плазмы, обычно альбумином, а оставшиеся 20—30% комбинируются друг с другом, образуя димер ГЦ, или с другими тиолами, имеющимися в своем составе цистеин, образуя смешанный дисульфид гоомоцистеин-цистеина. Термин «общий гоомоцистеин плазмы (сыворотки)» относится к пулу всех 4 форм ГЦ [7].

ГЦ метаболизируется путем реметилиации или транссульфурации. Процесс метаболизма происходит с участием витаминов — фолатов, B_6 , B_{12} и др.

ГГЦ сама по себе является мультифакториальным процессом с вовлечением различных аспектов метаболизма ГЦ. Нормальное содержание ГЦ в крови составляет 5—15 мкмоль/л. При его повышении выделяют легкую (16—30 мкмоль/л), среднюю (31—100 мкмоль/л) и тяжелую (более 100 мкмоль/л) ГГЦ [7, 12]. Однако у беременных концентрация ГЦ в крови значительно ниже, чем у небеременных, и составляет 3—4 мкмоль/л [1, 57].

ГГЦ могут вызывать многие факторы. К ним относятся генетические аномалии (мутации в генах таких важных ферментов, как цистатион-*B*-синтетаза, метилентетрагидрофолатредуктаза — *MTHFR*), пищевой дефицит фолатов и витаминов группы *B*, а также различные заболевания и лекарственные препараты, приводящие к снижению фолатов в плазме крови [7, 12].

Особого внимания заслуживают генетические дефекты. Наиболее частой генетической причиной тяжелой ГГЦ и классической гоомоцистеинурии (врожденной) является гомозиготная мутация цистатион-*B*-синтетазы. Частота встречаемости этой патологии в общей популяции составляет 1:300 000, а результатом является увеличение уровня ГЦ натошак вплоть до 40-кратного от нормы. Такой дефект наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Клинические проявления включают дислокацию хрусталика и другие глазные осложнения, задержку умственного развития, примерно в 50% случаев, деформации скелета, ранний атеросклероз и атеротромботические (сосудистые) осложнения. Примерно у половины нелеченых гомозигот сосудистые осложнения наблюдаются до 30-летнего возраста. Гетерозиготная форма проявляется ГГЦ средней степени, встречается чаще и составляет 0,3—1% в общей популяции [17, 18].

Наиболее частым ферментным дефектом, который связан с умеренным повышением уровня ГЦ, является мутация в гене, кодирующем *MTHFR*. Последняя катализирует реакцию метилирования с помощью фолиевой кислоты как кофактора. На сегодняшний день описано 9 мутаций гена *MTHFR*, расположенного в локусе 1p36.3. Самой частой из них является замена С677Т (в белке *MTHFR* — замещение аланина на валин), которая проявляется термолабильностью и снижением активности фермента *MTHFR*. Отмечено, что повышение содержания фолатов в пище способно предотвратить повышение концентрации ГЦ в плазме [12, 17].

Повышение уровня ГЦ в плазме крови напрямую коррелирует с угнетением синтеза тромбомодулина, понижением активности АТ III и эндогенного гепарина, а также с активацией выработки тромбосана А₂ [10]. В дальнейшем подобные изменения вызывают микротромбообразование и нарушения микроциркуляции, что в свою очередь играет существенную роль в патологии спиральных артерий и развитии акушерских осложнений, связанных с изменением маточно-плацентарного кровообращения.

На ранних сроках беременности ГЦ может быть связана с нарушением плацентации, фетоплацентарного кровотока и, следовательно, с невынашиванием беременности, на более поздних сроках (II, III триместры) — с развитием хронической плацентарной недостаточности, ПОНРП, хронической внутриутробной гипоксии плода, гипотрофии плода и ряда осложнений периода новорожденности [7]. Согласно данным А.Д. Макацария [19], мутация *MTHFR* и сопровождающая ее ГЦ были обнаружены у 45% обследованных женщин с привычной потерей беременности. У пациенток с беременностью, осложненной плацентарной недостаточностью, задержкой внутриутробного развития, антенатальной гибелью плода, ГЦ определяется в 22% случаев [17, 18].

ГЦ также связана с развитием генерализованной микроангиопатии во второй половине беременности, проявляющейся в виде позднего гестоза [27]. При гестозе происходит достоверное повышение содержания ГЦ в крови по сравнению с неосложненной беременностью и имеется прямая корреляция со степенью тяжести гестоза [1, 20, 26]. Все эти утверждения в равной степени относятся и к мутации *MTHFR*, которая является самой частой причиной ГЦ. Так, по данным литературы, у беременных с гестозом значительно повышена частота выявления мутации *MTHFR* С677Т. Наиболее часто она встречается при тяжелых формах гестоза (77,8%) и повторном гестозе (86,7%). Также у женщин с мутацией

достоверно повышен (53,8%) риск развития тяжелого гестоза при последующих беременностях [1, 26].

При всем многообразии проявлений патогенетическая профилактика и лечение ГЦ различного генеза подразумевают назначение фолиевой кислоты в дозе не менее 1 мг/сут как до зачатия, так и в течение всей беременности и периода лактации, а при выраженном дефиците фолата и ГЦ доза увеличивается до 4—8 мг/сут. Кроме того, рекомендуется назначение витаминов группы В: В₁, В₆, В₁₂ (1 мг/сут). Терапия такими простыми и безопасными препаратами позволяет значительно снизить или даже нормализовать уровень ГЦ [43, 49, 54, 56].

Мутация *MTHFR* и ГЦ, а также мутация Лейдена и протромбина, безусловно, играют важную роль в структуре репродуктивных потерь и акушерских осложнений. Следовательно, необходимо скрининг этих мутаций в группах риска, что позволит установить причину и патогенетически правильно проводить профилактику осложнений для снижения материнской и перинатальной заболеваемости и смертности.

В настоящее время еще не так много данных о принципах терапии женщин с генетическими формами тромбофилии и невынашивания, в частности с неразвивающейся беременностью в анамнезе. Без своевременной и патогенетически обоснованной терапии менее 20% беременных у таких пациенток заканчиваются рождением живого ребенка [17]. Очевидно, что оправданной является антикоагулянтная терапия с добавлением, в зависимости от вида дефекта, витаминов группы В или заместительной терапии (концентрат АТ III, свежезамороженная плазма и др.).

R. Vick (2000) предлагает проводить до зачатия терапию малыми дозами (до 80 мг/сут) аспирина, и только после наступления беременности добавлять антикоагулянтную терапию низкими дозами гепарина (по 5000 ЕД 2 раза в сутки подкожно). При этом более чем у 98% женщин наблюдаются успешные исходы беременности.

Dallas/Fort Worth Metroplex (DFW Metroplex) (2000) был разработан протокол ведения беременности у женщин с синдромом потери плода и генетической, приобретенной или комбинированной тромбофилией [12]. Согласно этой схеме, применяются аспирин 80 мг/сут начиная с фертильного цикла, свиной гепарин — 5000 ЕД подкожно 2 раза в сутки сразу после наступления беременности, кальций — 500 мг *per os*, препараты железа — 1 таблетка ежедневно, витамины для беременных, фолиевая кислота — 1 мг *per os* каждый день. Необходимо отметить, что при гомозиготной мутации *MTHFR* и средней и

тяжелой ГГЦ доза фолиевой кислоты увеличивается до 4 мг/сут. Надо учитывать также, что повреждение сосудистой стенки в условиях ГГЦ происходит с участием продуктов перекисного окисления липидов. Следовательно, при ГГЦ нежелательны озонотерапия и гипербарическая оксигенация, которые усиливают перекисное окисление липидов и способствуют активации тромбоцитов и эндотелиоцитов, усугубляя тем самым тромбофилический эффект ГЦ [6, 12].

Также признаны компонентом терапии при ГГЦ витамины группы *B*, поскольку они являются кофакторами метаболического цикла метионина (*B*₁, *B*₆, *B*₁₂).

Что касается дозы гепарина, то в зависимости от выраженности тромбофилии она не всегда одинакова и зависит от уровня маркеров тромбофилии — тромбин-антитромбина, продуктов деградации фибриногена (ПДФ) и др. Это связано с тем, что помимо риска потери плода присутствует и риск тромбозов, особенно в III триместре беременности и в послеродовом периоде [12, 19, 44].

А.Д. Макацария и соавт. [17] рекомендуют вместо нефракционированного гепарина применять низкомолекулярный гепарин (НМГ) в дозах от 150 до 250 ICU/кг в сутки подкожно. Терапия НМГ (фраксипарин, клексан) более оправдана, поскольку они не проходят через плаценту, более эффективны, не вызывают гепарининдуцированных тромбозов, обладают большей предсказуемостью эффекта и возможностью амбулаторного и чаще однократного применения. Кроме того, НМГ практически не вызывают остеопороза при длительном применении [6, 17].

Разработанные в настоящее время, безусловно, высокоэффективные схемы лечения достаточно дорогостоящи, а постоянный мониторинг маркеров тромбофилии часто затруднителен из-за дороговизны и отсутствия соответствующего оборудования в большинстве акушерских клиник.

В литературе имеются данные о применении во время беременности с целью коррекции гемостазиологических нарушений такого доступного и недорогого метода, как гирудофармакотерапия [28].

Биологически активные вещества (гирудин, гиалуронидаза, дестабилаза), содержащиеся в пиявите — препарате на основе лиофилизированных обыкновенных медицинских пиявок, блокируют активацию тромбоцитарно-сосудистого и плазменного звеньев гемостаза и стимулируют фибринолиз, а также обладают липолитической активностью. Пиявит дает, кроме тромболитического, противотромботического, противовоспалительного, еще и гипотензивный и обезболивающий эффект [4, 5, 29].

Противотромботическое действие пиявита заключается в одновременном ингибиторном влиянии его как на сосудисто-тромбоцитарное, так и на прокоагулянтное звено системы гемостаза. Пиявит ингибирует агрегацию тромбоцитов за счет простаноидного компонента (простаглицлина) и антитромбиновой активности гирудина — высокоспецифичного ингибитора тромбина. Действие на прокоагулянтное звено осуществляется блокадой механизмов свертывания крови на уровне контактной стадии (ингибитор калликреина), а также благодаря связыванию тромбина гирудином. При этом освобождаются от расходования в процессе ДВС фибриноген, АТ III и наблюдается увеличение их концентрации в плазме крови. Наконец, на фоне тромболитического (фибриноспецифического) действия пиявита замедляются процессы активации фибринолитической системы, перестает потребляться плазминоген на патологическую активацию плазмина, уменьшается деградация фибрина-фибриногена, снижается концентрация ПДФ в сыворотке крови, повышается уровень плазминогена [9, 28]. На фоне пиявитотерапии улучшается белоксинтезирующая функция плаценты — увеличивается концентрация трофобластического гликопротеина, плацентарного лактогена в сыворотке крови, что, вероятно, обеспечивается за счет деблокирования сосудов микроциркуляторного русла в области маточно-плацентарного кровотока благодаря устранению и предотвращению микротромбообразования, а также высокой вазодилатационной активности простаглицлинов, в значительном количестве содержащихся в пиявите [9].

Доказана эффективность пиявита при лечении поверхностного тромбофлебита, тромбоза внутренней яремной вены, цереброваскулярных заболеваний [15, 31, 32]. Также выявлена тенденция к увеличению ряда временных параметров свертывания крови (АЧТВ, протромбиновое время), и уменьшение времени лизиса сгустка, что свидетельствует об усиленной фибринолитической активности. Описано положительное влияние на диабетическую ангиопатию у больных сахарным диабетом типов I и II [3].

Кроме того, было изучено влияние пиявита на течение беременности и физическое развитие потомства. Был сделан вывод, что препарат не оказывает отрицательного влияния на течение гестационного периода, а поэтому может быть использован в комплексном лечении осложненной беременности. Также было доказано, что пиявит не влияет на физическое развитие потомства и не вызывает пороков и аномалий развития, тем самым не оказывает тератогенного и эмбриотоксического действия [28].

На основании этих данных были проведены исследования по применению пиявита в комплексном лечении гестозов. Доказано, что на фоне пиявитотерапии при гестозах наблюдается более быстрая стойкая положительная динамика в отношении общей симптоматики заболевания (снижение артериального давления, протеинурии, отеков), в связи с чем удалось снизить частоту досрочных родоразрешений, в том числе и оперативных, уменьшить количество преждевременных родов, рождения детей с выраженной гипотрофией. Общая кровопотеря в родах у женщин, получавших пиявит, оказалось достоверно меньшей, чем у пациенток, лечившихся без пиявита ($220,5 \pm 25,5$ и $305,2 \pm 20,3$ мл соответственно; $p < 0,05$). Ни в одном из наблюдавшихся случаев применения пиявита не

было отмечено каких-либо отрицательных побочных реакций [9, 28]. Перечисленные эффекты пиявита позволяют использовать его для коррекции гемостазиологических нарушений у пациенток с наследственными формами тромбофилии в составе комплексной терапии.

Проблема невынашивания, в частности развивающейся беременности, и причин, ее вызывающих, а также принципов ведения и лечения в настоящее время чрезвычайно актуальна. В этой связи очень важны исследования, способствующие появлению новых знаний, которые позволят усовершенствовать диагностику данной патологии, лечение и профилактику, а также снизить материнскую и перинатальную заболеваемость и смертность.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Ахмедова Е.М.* Гипергомоцистеинемия у беременных с гестозом: Дис. ... канд. мед. наук. М 2003.
2. *Башмакова Н.В.* Антифосфолипидный синдром и невынашивание беременности: клиника, диагностика, лечение. Екатеринбург. Проблемы беременности 2000; 1: 52—59.
3. *Балаболкин М.И., Михайлова Е.В., Чиркова Л.Д.* Применение пиявита в комплексной терапии больных сахарным диабетом. В сб.: Гирудотерапия и гирудофармакология. Под ред. И.П. Басковой. М 1994; 74.
4. *Баскова И.П., Коростелев А.Н., Чиркова Л.Д., Кошкин И.М., Шулуто А.М., Завалова Л.Л., Басанова А.В.* Пиявит из медицинской пиявки — новый оральный противотромботический лекарственный препарат. В сб.: Гирудотерапия и гирудофармакология. Под ред. И.П. Басковой. М 1994; 67.
5. *Березовская И.В., Рымарцев В.И., Тычинин В.В., Ахабадзе Л.В.* Изучение общетоксического действия пиявита. В сб.: Гирудотерапия и гирудофармакология. Под ред. И.П. Басковой. М 1994; 51—55.
6. *Баймурадова С.М.* Особенности течения и ведения беременности с гестозами и генетическими формами тромбофилии: Дис. ... канд. мед. наук. М 2002.
7. *Гузов И.И.* Гомоцистеин в акушерской патологии. Интернет (Rambler) 2003; 9: 1—8.
8. *Доброхотова Ю.Э., Савченко Т.Н.* Учебно-методическое пособие. Под ред. проф. О.В. Макарова. М: РГМУ 2002; 5—10.
9. *Дьячков С.К.* Применение пиявита в комплексном лечении гестозов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М 1994.
10. *Ефимов В.С., Цакалоф А.К.* Гомоцистеинемия в патогенезе тромбоваскулярной болезни и атеросклероза. Журн лаб мед 1999; 2: 44—48.
11. *Кошелева Н.Г.* Современная тактика лечения и профилактики невынашивания беременности с учетом этиопатогенеза. Пробл репрод 1997; 3: 45—50.
12. *Макацария А.Д., Бицадзе В.О.* Тромбофилические состояния в акушерской практике. М: Russo 2001; 219—285.
13. *Макацария А.Д., Просвирякова И.Г.* Акуш и гин 1989; 11: 3—6.
14. *Милетич Д.П.* Вестн РАМН 1997; 1: 9—14.
15. *Морозова Г.Г., Геращенко Н.Г.* Опыт применения пиявита при лечении тромбоза внутренней яремной вены. В сб.: Гирудотерапия и гирудофармакология. Под ред. И.П. Басковой. М 1994; 73.
16. *Мещерякова А.В.* Иммуноморфологические аспекты невынашиваемости беременности I триместра: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М 2000.
17. *Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Долгушина Н.В. и др.* Низкомолекулярный гепарин и тромбофилические состояния в акушерстве. Под ред. А.Д. Макацария. М: Адамант 2002; 61—81, 130—153.
18. *Макацария А.Д., Киселева-Романова Е.А., Кролл Ж.Б., Бухаева Я.Ш.* Тромбофилические состояния в акушерской и гинекологической практике. Материалы научного форума «Новые технологии в акушерстве и гинекологии». М 1999.
19. *Макацария А.Д.* Антифосфолипидный синдром в акушерской практике. М 2001; 109—151.
20. *Мурашко Л.Е., Ахмедова Е. М., Бадоева Ф. и др.* Тромбофилические мутации, гипергомоцистеинемия у женщин с гестозом. Пробл беременности 2002; 6: 44—48.
21. *Розендаль Ф.Р.* Вестн РАМН 1997; 1: 5—9.
22. *Сидельникова В.М., Бурлев В.А., Бубнова Ю.Д. и др.* Невынашивание беременности. Акуш и гин 1994; 4: 14—20.
23. *Сидельникова В.М.* Актуальные проблемы невынашивания беременности. Цикл клинических лекций. М 2000; 11—23.
24. *Сидельникова В.М.* Привычная потеря беременности. М: Триада-Х 2002; 39, 46, 70, 102.
25. *Сухих Г.Т., Пономарева И.В., Городничева Ж.А. и др.* Акуш и гин 1998; 5: 22—26.
26. *Сухих Г.Т., Файзуллин Л.З., Мурашко Л.Е. и др.* Тромбофилические мутации, гипергомоцистеинемия у женщин с гестозом. Материалы III Российского форума «Мать и дитя». М 2001; 212—213.
27. *Савельева Г.М., Ефимов В.С., Кашежева А.З.* Осложненное течение беременности и гипергомоцистеинемия. Акуш и гин 2000; 3: 3—5.
28. *Стрижова Н.В., Дьячков С.К., Петрунина Ю.А.* Экспериментальное исследование влияния пиявита на течение второй половины беременности и физическое развитие

- потомства. В сб.: Гирудотерапия и гирудофармакология. Под ред. И.П. Басковой. М 1994; 102—109.
29. Смоляницкая Э.С. Пиявит — единственный лекарственный препарат из медицинской пиявки, разрешенный Минздравом РФ для производства научно-внедренческой фирме «Гирудин». В сб.: Гирудотерапия и гирудофармакология. Под ред. И.П. Басковой. М 1994; 63—64.
 30. Серова О.Ф. Новые подходы к прегравидарной подготовке женщин с невынашиванием беременности. Рос вестн акуш-гин 2001; 1: 69—74.
 31. Танамян М.М., Кистенев Б.А., Гераскина Л.А., Поворинская Т.Э. Использование пиявита при цереброваскулярных заболеваниях. В сб.: Гирудотерапия и гирудофармакология. Под ред. И.П. Басковой. М 1994; 76—77.
 32. Чиркова Л.Д. Применение препарата «Пиявит» в хирургической клинике. В сб.: Гирудотерапия и гирудофармакология. Под ред. И.П. Басковой. М 1994; 69—72.
 33. Шполянская Н.Ю., Озолина Л.А., Патрушев Л.И., Каюшин А.Л., Коростелева М., Струкова С.М., Мирошников А.И. Высокая частота встречаемости мутации Leiden у больных с тромбозомболическими осложнениями в акушерстве и гинекологии. Акуш и гин 1999; 5: 9—10.
 34. Biezanski J. Antifibrinolytic activity in normal pregnancy. J Clin Pathol 1960; 13: 220—223.
 35. Bokarewa M.L., Bremme K., Blomback M. Arg506Gln mutation in factor V and risk of thrombosis during pregnancy. Br J Haematol 1996; 92: 473—478.
 36. Bertina R.M. Factor V Leiden and other coagulation factor mutations affecting thrombotic risk. Clin Chem 1997; 43: 9: 1678—1683.
 37. Brenner B. Inherited thrombophilia and pregnancy loss. J Thromb Haemost 1999; 82: 2: 634—641.
 38. Bick R.L. Sticky platelet syndrome: a common cause of unexplained arterial and venous thrombosis. Clin Appl Thromb Haemost 1998; 4: 2: 77—81.
 39. Eskes T.K. Clotting disorders and placental abruption: homocysteine — a new risk factor. Eur J Obstet Gyn Reprod Biol 2001; 95: 206—212.
 40. Eskes T.K.A.B. Neural tube defects, vitamins and homocysteine. Eur J Pediat 1998; 157: Suppl 2: 139—141.
 41. Frenkel E.P., Bick R.L. Prothrombin G20210A gene mutation, heparin cofactor II defects, primary (essential) thrombocytopenia, and thrombohemorrhagic manifestation. Sem Thromb Haemost 1999; 25: 4: 375—386.
 42. Genievskaya M., Makatsaria A. Low molecular weight heparin (Fraxiparine) as longterm single agent therapy in pregnant with antiphospholipid syndrome. 16-th Congress on thrombosis and haemostasis, Porto 2000.
 43. Guba S.C., Fonseca V., Fink L.M. Hyperhomocysteinemia and thrombosis. Sem Thromb Haemost 1999; 25: 3.
 44. Kolodie L. Disseminated intravascular coagulation. Etiology, physiopathology, diagnosis, principles for treatment. Rev Prat 1989; 11: 39: 2375.
 45. Laffan M., Tuddenham E. Mol Med Today 1997; 3: 303—309.
 46. McCully D.M., Wilson S., Boushey L. et al. Homocyst(e)ine and cardiovascular disease: a critical review of the epidemiologic evidence. Ann Intern Med 1999; 131: 363—375.
 47. Price D.T., Ridker P.M. Factor V Leiden mutation and the risks for thromboembolic disease: a clinical perspective. Ann Intern Med 1997; 127: 895—903.
 48. Picciano M.F. Is homocysteine a biomarker for identifying women at risk of complications and adverse pregnancy outcomes? Am J Clin Nutr 2000; 71: 4: 857—858.
 49. Pinto S., Fidalgo T., Marques D. et al. Hyperhomocysteinemia and methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) mutations in patients with stroke. 16-th Congress on thrombosis and haemostasis, Porto 2000.
 50. Powers R.W., Evans R.W., Majors A.K. et al. Plasma homocysteine concentration is increased in preeclampsia and is associated with evidence of endothelial activation. Am J Obstet Gynecol 1998; 179: 1605—1611.
 51. Rajkovic A., Catalano P.M., Malinov M.R. Elevated homocysteine level with preeclampsia. Obstet Gynecol 1997; 90: 168—171.
 52. Rosenblatt D.S. Folate and homocysteine metabolism and gene polymorphisms in the etiology of Down syndrome. Am J Clin Nutr 1999; 70: 4: 429—430.
 53. Raijmakers M.T.M., Zusterzeel P.L.M., Steegers E.A.P. et al. Hyperhomocysteinemia: a risk factor for preeclampsia? Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2001; 95: 226—228.
 54. Rosen R. Genetic predisposition to hyperhomocysteinemia: deficiency of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR). J Thromb Haemost 1997; 78: 1: 523—527.
 55. Sorensen T.K., Valinov M.R., Williams M.A. et al. Elevated second-trimester serum homocysteine levels and subsequent risk of preeclampsia. Gynecol Obstet Invest 1999; 48: 2: 98—103.
 56. Scazziota A., Pons S., Raimondi R. et al. Is C677T mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) a risk factor for arterial thrombosis? 16-th Congress on thrombosis and haemostasis, Porto 2000.
 57. Walker M.C., Smith G.N., Pirkins S.L. et al. Changes in homocysteine levels during normal pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1999; 180: 3: Pt 1: 660—664.

Хирург, архитектор и политик поспорили, чья профессия самая древняя.
 Хирург сказал:
 – Ева была сделана из ребра Адама, а это хирургическая операция!
 Архитектор сказал:
 – Но это было еще до того, как Бог сотворил из хаоса мир! А это дело архитектора.
 Политик прервал их разговор:
 – Не забудьте, что кто-то сначала организовал хаос.



Состояние здоровья новорожденных, рожденных от матерей с угрозой прерывания беременности

Н.В. БАШМАКОВА, О.А. МЕЛКОЗЕРОВА, Е.А. ВИНОКУРОВА, Н.А. ПЕПЕЛЯЕВА

Уральский НИИ охраны материнства и младенчества Минздрава РФ, Екатеринбург

Вопросы невынашивания беременности продолжают сохранять свою актуальность и статус наиболее приоритетных направлений современного акушерства в связи со стабильно высокой частотой в мировой популяции и значительной распространенностью неблагоприятных исходов беременности для матери и новорожденного.

Среди причин невынашивания беременности ведущее место занимают прогестерондефицитные состояния, связанные с недостаточностью функции желтого тела. Антиабортивные эффекты прогестерона связаны с активацией синтеза прогестерониндуцированного блокирующего фактора (*PIBF*), который предупреждает провоспалительные и вторичные иммунные реакции материнского организма по отношению к трофобласту за счет доминирования *Th2*-цитопротективного иммунного ответа.

В настоящее время патогенетически обоснованной стратегией ведения женщин с угрозой прерывания беременности признана гормональная терапия с использованием аналога натурального прогестерона — дидрогестерона (дюфастон, «Solvay Pharma»), который характеризуется высокой метаболической стабильностью и отсутствием андрогенной, анаболической и минералокортикоидной активности. В то же время определенный научный интерес представляет проблема перинатальных исходов при беременности, осложнившейся угрозой прерывания, в зависимости от вариантов терапевтической коррекции.

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния препарата дюфастон на течение

беременности и раннего неонатального периода у новорожденных от матерей с угрозой прерывания беременности.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследованы 320 беременных женщин, составивших две группы наблюдения. Основную группу составили 275 женщин, получавших дюфастон в комплексной терапии угрозы прерывания беременности.

Группу контроля составили 45 женщин, беременность которых осложнилась угрозой прерывания, но не потребовала применения прогестерона или его аналогов.

Использовались клиничко-лабораторные, биофизические и математические методы исследования.

Рандомизация групп осуществлялась по возрасту (средний возраст беременных в основной группе составил $27,8 \pm 0,8$ года; в контрольной — $28,2 \pm 0,9$ года; $p > 0,05$) и по количеству первородящих женщин (соответственно $48 \pm 5,7$ года и $53,3 \pm 7,4\%$; $p > 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В исследовании не выявлено достоверных различий в распространенности экстрагенитальной патологии в обеих группах. Как видно на рис. 1, основное место в структуре соматических заболеваний принадлежит патологии почек: у 75 (27,3%) женщин в основной группе и у 14 (24,2%) в контрольной; желудочно-кишечного



Рис. 1. Соматический статус обследованных групп женщин.



Рис. 2. Акушерско-гинекологический анамнез обследованных групп женщин.

тракта соответственно у 72 (26,7%) и у 9 (20,0%); нейроциркуляторной дистонии соответственно у 43 (15,6%) и у 9 (20,0%).

При анализе акушерско-гинекологического статуса установлено (рис. 2), что среди женщин основной группы достоверно выше (29,8%) частота привычного невынашивания (в контрольной — 6,7%), а также бесплодия, предшествовавшего наступлению данной беременности (6,5% против 2,2% соответственно). Указанные обстоятельства потребовали более активного ведения пациенток основной группы и включения дюфастона в комплекс терапии угрозы невынашивания.

Среди осложнений течения гестации наибольшего внимания заслуживает распространенность хронической фетоплацентарной недостаточности (ХФПН) в группах наблюдения. В проведенном исследовании установлено, что у беременных, получавших дюфастон в комплексе терапии угрозы прерывания беременности, частота развития ХФПН практически в 2 раза ниже, чем в контрольной группе: соответственно 110 (40,0%) пациенток и 33 (77,3%) (рис. 3). Полученные дан-

ные убедительно демонстрируют позитивное влияние дигидрогестерона на формирование и функционирование фетоплацентарного комплекса.

Кроме того, установлены достоверные отличия в распространенности тяжелых форм гестоза в группах сравнения. Среди женщин, получавших терапию невынашивания дюфастоном, частота данного серьезного осложнения гестации оказалась в 2,3 раза ниже, чем в группе контроля (соответственно 3,9 и 8,8%) (см. рис. 3). Использование дюфастона в комплексной терапии угрозы прерывания беременности позволило в два раза снизить частоту преждевременных родов (10,4% в основной группе против 20,0% в контрольной).

Анализ состояния здоровья детей, родившихся от матерей с угрозой прерывания беременности, демонстрирует ряд адаптационных, антропометрических и неврологических особенностей в зависимости от терапевтической тактики ведения женщин. Новорожденные от матерей основной группы имели достоверно большую массу тела при рождении (3350 ± 62 г против 3137 ± 93 г; $p < 0,05$), что свидетельствует о протективном эффекте дюфастона в отношении синдрома задержки внутриутробного развития плода у беременных с угрозой невынашивания.

Процесс адаптации новорожденных основной группы протекал удовлетворительно в 1,5 раза чаще, чем в контроле, при этом средняя оценка по шкале Апгар на первой минуте жизни у детей основной группы была достоверно выше: $7,15 \pm 0,98$ против $6,8 \pm 0,18$ в контроле; $p < 0,05$.

Частота рождения здоровых детей от матерей основной группы была на треть выше, чем в контроле — соответственно 78 (28,6%) пациенток и 8 (17,8%). Напротив, перинатальное гипоксически-ишемическое поражение центральной нервной системы с достоверно большей частотой наблюдалось у новорожденных от матерей контрольной группы (в 28,9% случаев против 19,1%

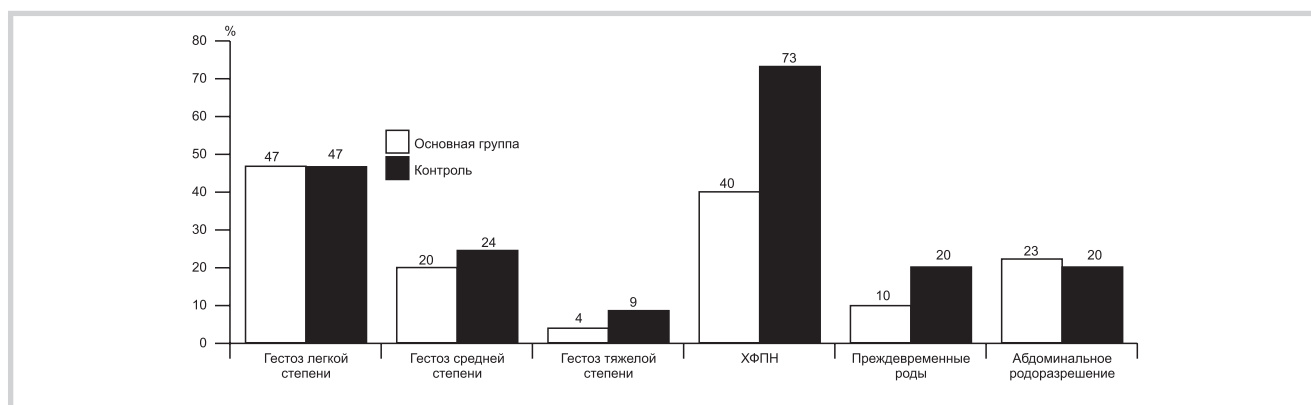


Рис. 3. Осложнения течения беременности в группах наблюдения.

Примечание: * — различия в группах достоверны; $p < 0,05$.

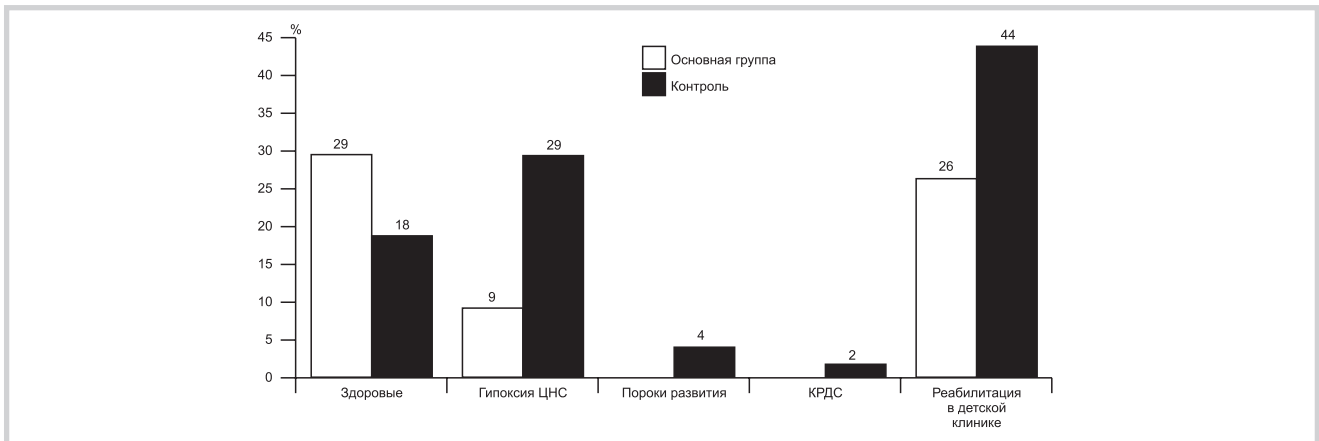


Рис. 4. Состояние здоровья новорожденных обследованных групп.

в основной группе), что потребовало дальнейшей реабилитации детей в клиниках Перинатального центра (рис. 4).

Так, частота переводов новорожденных на последующие этапы выхаживания составила 26% в основной группе и 44% в контрольной (см. рис. 4).

За время наблюдения внутриутробных пороков развития плода у беременных, получавших дюфастон, выявлено не было.

ВЫВОДЫ

Таким образом, иммунологически ассоциированные антиабортивные эффекты дидрогестерона обуславливают высокую эффективность препарата дюфастон в терапии угрозы прерыва-

ния беременности и профилактике развития плацентарной недостаточности.

Использование дюфастона в терапии угрозы прерывания беременности позволяет в 2 раза снизить частоту преждевременных родов и в 1,8 раза уменьшить вероятность развития фетоплацентарной недостаточности.

Своевременная коррекция прогестерондефицитных состояний в течение гестации позволяет профилировать формирование задержки внутриутробного развития плода, улучшает интра- и постнатальную адаптацию новорожденных, снижает частоту возникновения гипоксически-ишемических нарушений центральной нервной системы у новорожденных и не сопровождается тератогенными и эмбриотоксическими эффектами.

ЛИТЕРАТУРА

- Кулаков В.И., Сидельникова В.М. К вопросу о патогенезе привычного выкидыша. *Акуш и гин* 1996; 4: 3—4.
- Бодяжина В.И., Любимова А.И., Розовский И.С. Привычный выкидыш. М: Медицина 1973.
- Сидельникова В.М. Неполноценная лютеиновая фаза (НЛФ) — тактика ведения пациенток с привычной потерей беременности. *Гинекология* 2002; 4: 3—4.
- Beer A.E., Kwak J. Reproductive medicine program. Finch University of Health Science, Chicago Medical School 2000.
- Fanchin R. et al. Human chorionic gonadotropin: Does it affect human Endometrial morphology in vivo. *Sem Reprod Med* 2001; 19(1): 31—35.
- Rodger L. et al. Recurrent miscarriage: causes, evaluation and treatment. *Medscape Wom Health* 1998; 3: 3.
- Sehardein J.L. Chemically induced Birth Defects. New York: Marcel Dekker 1985.
- Siiteri P.K., Febres F. et al. Progesterone and maintenance of pregnancy: Is progesterone nature's immunosuppressant. *Ann Acad Sei* 1977; 4: 286—384.
- Szekeress-Bartho J. Progesterone-receptor mediated immunomodulation and antiabortive effects (1): The role of progesterone induced Blocking Factor (PIBF). IX World congress of gynec. Endocrinology, 04.12.01. Solvey Pharmaceuticals Satelite Symposium, 2001.
- Yen S., Jaffe R. Reproductive Endocrinology. Second Edition. 1998. N-Y, London.

Биохимический мониторинг у беременных с многоводием инфекционного генеза на фоне терапии

В.А. БУРЛЕВ, Н.В. ОРДЖОНИКИДЗЕ, Е.К. УШНИЦКАЯ, Е.Н. КОНОВОДОВА, И.И. ЛАПШИНА, Н.Е. КАН

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, Москва

Приведены результаты биохимического мониторинга сыворотки крови и амниотической жидкости у беременных с инфекционным многоводием на фоне комплексной терапии.

Ключевые слова: многоводие, внутриутробная инфекция, продукты деструкции тканей.

Одной из актуальных медико-социальных проблем акушерства и перинатологии является внутриутробная инфекция (ВУИ). Несмотря на значительные успехи, достигнутые в последние годы в области профилактики и лечения инфекционных заболеваний, в том числе у беременных, отсутствует четкая тенденция к их снижению [1, 2, 19, 23]. Инфекционная патология у беременной в большинстве (от 27,4 до 75%) случаев приводит к развитию ВУИ [2, 15]. При этом перинатальные потери в структуре смертности новорожденных составляют 11–45% [9], частота мертворождаемости — 14,5–17% [10].

В патогенезе ВУИ важная роль отводится синдрому «инфекции околоплодных вод», частота которого колеблется от 2,8 до 10% от всех родов [4, 22, 24]. Одним из характерных клинических проявлений данного синдрома является многоводие. Его частота в общей популяции достигает 3% [11, 14]. Многоводие осложняет течение беременности и родов, создает угрозу для внутриутробного «пациента».

По нашим данным, частота инфекционного многоводия у всех женщин, поступивших на родоразрешение в наш центр в 2000–2002 гг., составляет 3,3%, а среди пациенток с инфекционной патологией — 10,6%.

Следует отметить, что диагностика многоводия инфекционного генеза на его ранней, доклинической стадии представляет определенные трудности и в настоящее время нет достоверных и четких критериев его выявления. В этой связи актуальным представляется поиск новых методов выявления данной патологии.

В течение многих лет в лаборатории клинической биохимии Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН проводится изучение роли продуктов деструкции тканей (ПДТ) при различных патологических состояниях

в акушерстве и гинекологии [5, 6, 13, 16]. К ПДТ относятся маркеры эндогенной интоксикации, отражающие степень активности патологического процесса: средние молекулы (СМ), кислоторастворимые фракции нуклеиновых кислот (КФНК) и активные продукты, взаимодействующие с тиобарбитуровой кислотой (ТБК). Выявлено увеличение уровня ПДТ в лохиях при послеродовом эндометрите и в сыворотке крови при воспалительных заболеваниях органов малого таза, доказана их прогностическая ценность [3, 13]. На основании данных ПДТ разработана оценка степени травматичности хирургических вмешательств в гинекологии [5, 16].

Определение уровня СМ в биологических средах и прежде всего в сыворотке крови позволяет уточнить степень эндогенной интоксикации, выработать адекватную лечебную тактику. Повышение уровня КФНК происходит в результате деструкции тканей при разрушении высокомолекулярных нуклеиновых кислот (ДНК или РНК). Данный параметр указывает на наличие воспалительно-некротического процесса в организме и степень его выраженности. Определение ТБК по концентрации в крови малонового диальдегида — одного из конечных продуктов перекисного окисления липидов — дает возможность судить об интенсивности перекисных процессов. Вышеотмеченное позволяет предположить, что определение ПДТ в сыворотке крови и особенно в амниотической жидкости может быть использовано для прогнозирования или раннего выявления многоводия инфекционного генеза.

Помимо совершенствования методов диагностики данной патологии, в последние годы назрела необходимость создания современного комплекса лечебно-профилактических мероприятий у беременных с инфекционным многоводием.

Наше внимание привлекли данные отечественной литературы об успешном применении в терапевтической, акушерской и гинекологической практике препарата хофитол, представляющего собой очищенный экстракт из сока свежих листьев полевого артишока [21]. В акушерской практике назначение хофитола обосновано в комплексе профилактических и лечебных мероприятий при раннем токсикозе, гестозе, плацентарной недостаточности, хронической внутриутробной гипоксии плода [17, 18]. Исходя из лечебных эффектов (дезинтоксикационного, гипоазотемического) этого препарата, мы сочли целесообразным его использование в комплексной терапии многоводия инфекционной этиологии.

Цель исследования: определить диагностическую значимость биохимического мониторинга ПДТ, эндотоксического индекса (ЭИ) и показателей гликолиза в сыворотке и амниотической жидкости у беременных с многоводием инфекционного генеза для оценки эффективности комплексной терапии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследованы беременные 3 групп: 1-я группа (контрольная) — 20 условно здоровых пациенток с неосложненным течением беременности;

2-я группа (сравнительная) — 20 женщин с острой хронической инфекцией или ее обострением во время настоящей беременности;

3-я группа (основная) — 40 беременных с многоводием, развившимся на фоне острой хронической инфекции или ее обострения по результатам клинико-лабораторного обследования: 20 беременных без лечения (подгруппа А) и 20 женщин со своевременной, патогенетически обоснованной, комплексной (антибактериальной, дезинтоксикационной, метаболической, десенсибилизирующей, иммунокорректирующей) терапией (подгруппа Б). В лечении использовали препараты, обеспечивающие детоксикацию, улучшение реологических свойств крови, стимуляцию биоэнергетических процессов в клетках и тканях. Курс лечения включал антибиотики (по показаниям с учетом чувствительности, после предварительной микробиологической идентификации бактерий из цервикального канала и мочи), хофитол (по 2 таблетки 3 раза в день за 20 мин до еды в течение 4 нед), гемодез (внутривенно по 400 мл через день 4 раза), реополиглюкин (внутривенно капельно по 400 мл через день 4 раза), актовегин (внутривенно по 5 мл или 200 мг на 200 мл 5% раствора глюкозы с последующим приемом по 1 таблетке или 200 мг 3 раза в день после еды в течение 3 нед), супрастин (по 1 таблетке или 25 мг на ночь в течение 7 дней),

иммуноглобулин нормальный человеческий (внутривенно по 0,25 г/кг через день 3 раза). Противопоказанием к проведению терапии были индивидуальная непереносимость препаратов, непроходимость желчных путей. После курса интенсивной комплексной инфузионной терапии назначали прием вобэнзима по 3 драже 3 раза в день до еды в течение 1—1,5 мес.

При клинико-лабораторном обследовании пациенток применялись следующие методы исследования: микробиологические, молекулярно-биологические, иммуноферментные.

У беременных всех групп в динамике был проведен биохимический скрининг сыворотки крови и амниотической жидкости на содержание белка, глюкозы, мочевины, креатинина, АсАТ (аспартатаминотрансфераза), ЛДГ (лактатдегидрогеназа), ГБДГ (гидроксibuтиратдегидрогеназа), ПДТ — СМ, КФНК и ТБК-активные продукты. ЭИ рассчитывали, как описано нами ранее [5]. Необходимость определения содержания белка, АсАТ, мочевины и креатинина было связано с включением этих параметров в формулу расчета ЭИ.

Контролем эффективности терапии (подгруппа Б) служили результаты динамического наблюдения с оценкой жалоб и особенностей стенок матки при ее пальпации с измерением окружности живота, высоты стояния дна матки, данные контрольного ультразвукового исследования, а также доплерометрии, кардиотокографии. Положительным клиническим эффектом считали улучшение общего самочувствия, уменьшение объема околоплодных вод по данным клинико-лабораторного комплексного обследования. За отрицательный эффект принимали клинические и ультразвуковые признаки нарастания многоводия.

У всех женщин анализировали особенности течения беременности, родов и послеродового периода, состояния плода и новорожденного.

Статистическая обработка полученных результатов выполнялась с использованием пакета программ Microsoft Visual FoxPro 6.0 и Statistica 5.5 на персональном компьютере. Различия между сравниваемыми величинами признавали статистически достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Возраст обследованных женщин колебался от 17 до 39 лет и в среднем составил $27,7 \pm 5,2$ года в 1-й группе, $29,0 \pm 5,8$ года — во 2-й группе и $28,8 \pm 5,8$ года — в 3-й группе ($p > 0,05$). Первородных было соответственно 5, 9 и 15, повторобеременных — 15, 11, 25, перво- и повтор-

нородящих — 8, 9, 19 и 12, 11, 21. В анамнезе детские инфекции были у 14 (70%) беременных 1-й группы, у 17 (85%) — во 2-й группе и у 35 (87,5%) — в 3-й группе. Острые респираторные вирусные заболевания отмечались соответственно у 7 (35%), 18 (90%), 36 (90%), воспалительные заболевания урогенитального тракта — у 2 (10%), 11 (55%), 13 (32,5%) женщин. Указания на самопроизвольный выкидыш были у 2 (10%), 5 (25%) и 8 (20%) женщин соответственно, на неразвивающуюся беременность — у 1 (5%), 2 (10%), 5 (12,5%). Синдром задержки внутриутробного роста плода (ЗВУРП) отмечался лишь у 1 (5%) женщины во 2-й группе и у 2 (5%) в 3-й группе.

Течение настоящей беременности осложнилось ранним токсикозом у 9 (45%) беременных группы сравнения и у 21 (52,5%) — в основной, угрозой прерывания беременности в I и II триместрах — соответственно у 5 (25%) и 16 (40%), у 8 (40%) и 13 (32%). Угроза преждевременных родов наблюдалась соответственно у 7 (35%) и 13 (32%), анемия — у 4 (20%) и 10 (25%), плацентарная недостаточность — у 5 (25%) и 8 (20%), хроническая внутриутробная гипоксия плода — у 2 (10%) и 10 (25%), синдром ЗВУРП — у 4 (20%) и 4 (10%), гестоз — у 10 (50%) и 14 (35%). У пациенток 2-й группы в период настоящей беременности наблюдали обострение хронической инфекции, а именно, бактериальной — у 15 (75%), грибковой — у 5 (25%) и вирусной — у 13 (65%). Бактериальная моноинфекция отмечалась у 6 (30%), грибковая — у 1 (5%), вирусная — у 1 (5%), микстинфекция — у 12 (60%) женщин. У беременных основной группы обострение бактериальной моноинфекции было у 10 (25%),

вирусной — у 6 (15%), микстинфекции — у 24 (60%).

Многоводие было диагностировано в подгруппе 3А при сроках гестации до 28 нед — у 1 (5%) и 37—41 нед — у 19 (95%), в подгруппе 3Б при сроках до 28 нед — у 5 (25%), 28—31 нед — у 5 (25%), 32—36 нед — у 6 (30%), 37—40 нед — у 4 (20%) беременных. При этом в подгруппе 3А многоводие легкой степени отмечалось у 15 (75%), средней тяжести — у 4 (20%) и тяжелой степени — у 1 (5%), в подгруппе 3Б — соответственно у 14 (70%), 4 (20%), 2 (10%).

Применение курса терапии беременных в подгруппе 3Б не вызвало побочных и аллергических реакций. После лечения положительный клинический эффект наблюдали у 13 (65%) беременных с легкой (11) и средней (2) степенью тяжести многоводия. Эффект от терапии отсутствовал у 7 больных, в том числе у 3 — с легкой, у 2 — со средней и у 2 — с тяжелой степенью тяжести многоводия. При этом у 4 (20%) новорожденных были выявлены пороки развития (аномалия развития легких — у 2, желудочно-кишечного тракта — у 1 и множественные пороки — у 1).

Анализ результатов определения биохимических показателей в сыворотке крови и амниотической жидкости у больных, получавших и не получавших комплексную терапию, показал, что по содержанию белка, мочевины, креатинина, АсАТ в сыворотке и значению ЭИ группы не различались.

Содержание белка и мочевины в амниотической жидкости у беременных 2-й и 3-й групп также достоверно не отличалось от значений в группе контроля (табл. 1). Имело место достоверно более

Таблица 1. Показатели ЭИ в амниотической жидкости у беременных с многоводием инфекционного генеза ($M \pm m$)

Показатель	Контрольная (1-я) группа	Группа сравнения (2-я)	Основная группа		Достоверность
			подгруппа 3А	подгруппа 3Б	
Белок, г/л	2,80±0,80	2,90±0,21	3,08±0,31	3,27±0,56	$p > 0,05$
Мочевина, мкмоль/л	5,40±0,05	5,20±0,10	5,10±0,26	4,27±0,81	$p > 0,05$
Креатинин, мкмоль/л	133,36±5,08	125,59±8,16	162,45±7,70	110,09±2,14	$p_{1,3A} < 0,05$ $p_{1,3B} < 0,05$ $p_{2,3A} < 0,05$ $p_{3A,3B} < 0,05$
АсАТ, ед/л	6,17±1,63	11,20±1,55	19,75±2,15	11,27±1,91	$p_{1,3A} < 0,05$ $p_{1,3B} < 0,001$ $p_{3A,3B} < 0,05$
СМ _{ε254}	0,45±0,06	0,47±0,12	0,56±0,03	0,41±0,09	$p_{1,3A} < 0,05$ $p_{3A,3B} < 0,05$
ЭИ по мочеvine	0,50±0,06	0,41±0,06	0,30±0,05	0,33±0,05	$p_{1,3A} < 0,05$
ЭИ по креатинину	0,02±0,004	0,01±0,003	0,09±0,007	0,03±0,005	$p_{1,3A} < 0,05$ $p_{3A,3B} < 0,05$

низкое содержание креатинина в подгруппе 3Б по сравнению с контрольной. Показатель креатинина в подгруппе 3А был достоверно выше ($162,45 \pm 7,70$ мкмоль/л) по сравнению с 1-й, 2-й группами и подгруппой 3Б (соответственно $133,36 \pm 5,08$, $125,59 \pm 8,16$, $110,09 \pm 2,14$ мкмоль/л). Уровень АсАТ в амниотической жидкости был более низким в контрольной группе — $6,17 \pm 1,63$ ед/л и в группе леченых пациенток — $11,27 \pm 1,91$ ед/л по сравнению с нелечеными — $19,75 \pm 2,15$ ед/л ($p < 0,05$). ЭИ по мочевины был достоверно ниже у больных подгруппы 3А ($0,30 \pm 0,05$) по сравнению с тем же показателем у больных контрольной группы ($0,50 \pm 0,06$), а ЭИ по креатинину — выше в подгруппе 3А ($0,09 \pm 0,007$) по сравнению с 1-й группой ($0,02 \pm 0,004$) и подгруппой 3Б ($0,03 \pm 0,005$) ($p < 0,05$).

При изучении ПДТ в сыворотке крови и амниотической жидкости получены следующие результаты. Уровень КФНК в сыворотке крови в подгруппе 3Б ($0,25 \pm 0,01$ усл.ед.опт.пл.) не отличался от такового контрольной группы ($0,24 \pm 0,01$ усл.ед.опт.пл.) и был достоверно ниже, чем во 2-й группе ($0,29 \pm 0,01$ усл.ед.опт.пл.) и подгруппе 3А ($0,29 \pm 0,02$ усл.ед.опт.пл.; $p < 0,05$). Уровень $SM_{\epsilon_{254}}$ во 2-й группе, подгруппах 3А, 3Б (соответственно $0,25 \pm 0,01$, $0,25 \pm 0,02$, $0,26 \pm 0,01$ усл.ед.опт.пл.) также был достоверно выше по сравнению с контрольной группой ($0,20 \pm 0,01$ усл.ед.опт.пл.). Концентрация ТБК была достоверно более высокой во 2-й группе ($1,30 \pm 0,09$ мкмоль/л) и подгруппе 3А ($1,28 \pm 0,06$ мкмоль/л), в сравнении с 1-й группой ($0,95 \pm 0,08$ мкмоль/л) и подгруппой 3Б ($0,97 \pm 0,04$ мкмоль/л).

У больных подгруппы 3Б, получавших комплексное лечение, в амниотической жидкости отмечались достоверно ($p < 0,05$) более низкие показатели КФНК, СМ, ТБК по сравнению с

подгруппой 3А (табл. 2). Уровень КФНК в подгруппе 3А ($0,28 \pm 0,01$) был достоверно ($p < 0,05$) выше, чем в контрольной группе ($0,23 \pm 0,02$) и подгруппе 3Б ($0,24 \pm 0,01$). Концентрация $SM_{\epsilon_{254}}$ и $SM_{\epsilon_{280}}$ в подгруппе 3А ($0,56 \pm 0,03$ и $0,64 \pm 0,05$ усл.ед.опт.пл.) была также достоверно более высокой ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой ($0,45 \pm 0,06$ и $0,56 \pm 0,02$ усл.ед.опт.пл.). Содержание ТБК было достоверно ($p < 0,05$) выше во 2-й группе ($0,47 \pm 0,04$ мкмоль/л) и подгруппе 3А ($0,48 \pm 0,03$ мкмоль/л), чем в 1-й группе ($0,34 \pm 0,03$ мкмоль/л) и подгруппе 3Б ($0,40 \pm 0,02$ мкмоль/л).

Сравнительное определение содержания глюкозы, ЛДГ, ГБДГ в сыворотке крови у больных разных групп после лечения не выявило различий. Отношение ГБДГ/ЛДГ было достоверно ($p < 0,05$) более высоким в контрольной группе и подгруппе 3Б ($0,70 \pm 0,02$ и $0,70 \pm 0,04$) по сравнению с подгруппой 3А ($0,52 \pm 0,06$).

В амниотической жидкости уровень ЛДГ и ГБДГ в подгруппах 3Б (соответственно $486,73 \pm 22,60$ и $133,60 \pm 2,83$ ед/л) и 3А ($504,25 \pm 25,95$ и $160,18 \pm 2,21$ ед/л) был достоверно выше, чем в 1-й группе ($304,67 \pm 17,06$ и $79,83 \pm 9,05$ ед/л; табл. 3). Отношение ГБДГ/ЛДГ было низким в 1-й группе и подгруппе 3Б ($0,25 \pm 0,07$ и $0,28 \pm 0,07$) по сравнению с подгруппой 3А ($0,42 \pm 0,03$).

Беременность закончилась своевременными родами у всех женщин 1-й и 2-й групп и у 19 женщин 3-й группы (у 1 — оперативные преждевременные роды в срок 32 нед из-за признаков выраженной внутриутробной гипоксии плода). Роды через естественные родовые пути произошли всего у 40% (1-я группа), 35% (2-я группа) и 42,5% (3-я группа) женщин, закончились кесаревым сечением в 1-й группе у 60% (в связи с рубцом на матке — у 4, тазовым предлежанием

Таблица 2. Показатели ПАТ в амниотической жидкости у беременных с многоводием инфекционного генеза ($M \pm m$)

Показатель	Контрольная (1-я) группа	Группа сравнения (2-я)	Основная группа		Достоверность
			подгруппа 3А	подгруппа 3Б	
КФНК, усл.ед.опт.пл.	$0,23 \pm 0,02$	$0,27 \pm 0,03$	$0,28 \pm 0,01$	$0,24 \pm 0,01$	$p_{1, 3A} < 0,05$ $p_{3A, 3B} < 0,05$
$SM_{\epsilon_{254}}$	$0,45 \pm 0,06$	$0,47 \pm 0,12$	$0,56 \pm 0,03$	$0,41 \pm 0,09$	$p_{1, 3A} < 0,05$ $p_{3A, 3B} < 0,05$
$SM_{\epsilon_{280}}$	$0,56 \pm 0,02$	$0,53 \pm 0,02$	$0,64 \pm 0,05$	$0,49 \pm 0,01$	$p_{1, 3A} < 0,05$ $p_{1, 3B} < 0,05$ $p_{3A, 3B} < 0,05$
ТБК, мкмоль/л	$0,34 \pm 0,03$	$0,47 \pm 0,04$	$0,48 \pm 0,03$	$0,40 \pm 0,02$	$p_{1, 2} < 0,05$ $p_{1, 3A} < 0,05$ $p_{1, 3B} < 0,05$ $p_{2, 3B} < 0,05$ $p_{3A, 3B} < 0,05$

Таблица 3. Показатели аэробного и анаэробного гликолиза в амниотической жидкости у беременных с многоводием инфекционного генеза ($M \pm m$)

Показатель	Контрольная (1-я) группа	Группа сравнения (2-я)	Основная группа		Достоверность
			подгруппа 3А	подгруппа 3Б	
Глюкоза, ммоль/л	0,83±0,14	0,82±0,15	0,90±0,17	1,21±0,12	$p > 0,05$
ЛДГ, ед/л	304,67±17,06	354,60±21,57	504,25±25,9	486,73±22,60	$p_{1, 3A} < 0,05$ $p_{1, 3B} < 0,05$
ГБДГ, ед/л	79,83±9,05	94,09±8,74	160,18±2,21	133,60±2,83	$p_{1, 3A} < 0,05$ $p_{1, 3B} < 0,05$ $p_{2, 3A} < 0,05$
ГБДГ/ЛДГ	0,25±0,07	0,29±0,08	0,42±0,03	0,28±0,07	$p_{1, 3A} < 0,05$ $p_{3A, 3B} < 0,05$

— у 2, миопией средней и высокой степени — у 2, отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом — у 4), во 2-й группе у 65% (ввиду признаков несостоятельности рубца на матке — у 4, отслойки нормально расположенной плаценты — у 1, миопии II—III степени — у 2, отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза — у 5, анатомически узкого таза — у 1). В 3-й группе кесарево сечение было у 57,5% (рубец на матке — у 3, отслойка нормально расположенной плаценты — у 2, острая гипоксия плода — у 3, миопия — у 2, отягощенный акушерско-гинекологический и соматический анамнез — у 8, тазовое предлежание — у 2, клинически узкий таз — у 3).

Всего родились в 1-й группе 20 живых доношенных детей с массой тела от 2520 до 3886 г (средняя 3381 ± 327 г), во 2-й группе — 20 доношенных детей с массой от 2577 до 3850 г (средняя 3243 ± 358 г), в 3-й группе — 39 доношенных детей с массой от 1838 до 4056 г (средняя 3350 ± 462 г). Клинические признаки гипотрофии наблюдались у 4 (20%) новорожденных 2-й группы и у 5 (12,5%) — в 3-й группе. Осложненное течение периода адаптации было у 20% (1-я группа), 95% (2-я группа) и 80% (3-я группа) детей. Внутриутробная инфекция была диагностирована у 3 (15%) детей во 2-й и у 9 (22,5%) в 3-й группе, гипоксически-ишемическое поражение центральной нервной системы — соответственно у 6 (30%) и 19 (47,5%). Перинатальная смертность в 1-й и 2-й группах отсутствовала, в 3-й группе составила 37,5%.

Таким образом, после проведенной комплексной терапии, включающей хофитол, положительный клинический эффект наблюдали у 65% беременных с инфекционным многоводием. Отмеченные результаты сопровождались нормализацией параметров КФНК, ТБК и отношения ГБДГ/ЛДГ в сыворотке крови, достоверным снижением уровня креатинина, АсАТ, ЭИ по креа-

тиниону, КФНК, СМ, ТБК и отношения ГБДГ/ЛДГ в амниотической жидкости.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Лечебно-профилактические мероприятия при многоводии инфекционного генеза разнообразны и нередко малоэффективны. Тактика ведения беременности зависит от срока гестации, степени тяжести и особенностей течения многоводия, состояния плода, наличия осложнений и эффективности проводимой терапии. Основанием для применения хофитола в комплексном лечении беременных с многоводием инфекционного генеза явились как особенности его состава, так и свойства данного препарата.

Основными составными частями препарата хофитол являются кафеолихиновые кислоты, флавоноиды, секвитерпенлактон, инулин, а также макро- и микроэлементы, в том числе железо, фосфор, марганец, витамины группы А, В, С. Хофитол обладает выраженным антиоксидантным, гепатопротекторным, диуретическим, гипоазотемическим, дезинтоксикационным свойствами, а также дает гипохолестеринемический и желчегонный эффекты.

Кафеолихиновая кислота отвечает в основном за холеретические и холекинетиические эффекты. Флавоноиды, являясь составной частью флавопротеинов, играют важную роль в клеточном дыхании, так как флавопротеины входят в состав протеической группы ферментов оксиредуктаз. В лекарственном растении артишок флавоноиды содержатся в высокой концентрации, именно поэтому активация клеточного дыхания (особенно в среднем звене цикла Кребса) и нормализация ферментов антиоксидантной защиты клетки выражены очень хорошо. Цитопротекторное действие препарата хофитол прежде всего проявляется в лечебном воздействии на функцию печени и почек. Помимо этого, секвитерпенлактон ока-

зывает прямое воздействие на клубочковую фильтрацию почек, что также усиливает диуретический и гипоазотемический эффекты препарата. Есть данные об эффективном применении хофитола в терапевтической клинике при хронических нефритах, хронической почечной недостаточности, профилактике атеросклероза, различных видах интоксикации, лечении цирроза печени, хронического и острого гепатита [8, 18].

Как известно, основным повреждающим фактором при инфекционном процессе различной этиологии являются продукты жизнедеятельности микроорганизмов, которые, накапливаясь, разобщают в клетках процессы окисления и фосфорилирования и тем самым вызывают необратимые изменения в клетках и тканях. В результате нарушения окислительного фосфорилирования — центрального процесса образования макроэргических молекул в митохондриях клеток — происходят изменения метаболического гомеостаза в системе мать—плацента—плод. В связи с этим для оценки эффективности комплексной терапии при многоводии инфекционного генеза нами были изучены ПДТ, отражающие степень эндогенной интоксикации и являющиеся одним из ведущих звеньев патогенеза воспалительного процесса.

После проведенной комплексной (инфузионной, дезинтоксикационной, метаболической) терапии наряду с положительным клиническим эффектом отмечались характерные изменения биохимических показателей в сыворотке крови и амниотической жидкости, которые выражались в достоверном снижении ЭИ по креатинину и увеличении данного индекса по мочевины в амниотической жидкости. Учитывая, что ЭИ является расчетной величиной с включением в формулу расчета показателей белка, мочевины, креатинина, АсАТ и СМ, эти изменения носят системный гипоазотемический эффект. Содержание белка и мочевины в сыворотке крови не изменялось, в то время как в амниотической жидкости достоверно снижая уровень креатинина, АсАТ, КФНК, СМ и ТБК в группе беременных, получавших лечение. Отсутствие соответствующих изменений в сыворотке крови свидетельствует о локальном воздействии терапии с применением хофитола на дезинтоксикационные процессы в амниотической жидкости.

Следовательно, изучение ПДТ (ЭИ по мочевины и креатинину, КФНК, СМ, ТБК) показало достоверное изменение всех исследованных параметров в группе пациенток, получавших лечение с включением хофитола. При этом наиболее характерные и выраженные изменения отмечались в амниотической жидкости.

Наряду с дезинтоксикационным эффектом наблюдалось достоверное изменение соотноше-

ния процессов аэробного и анаэробного гликолиза как в крови, так и преимущественно в амниотической жидкости. Если в сыворотке крови отмечалось только изменение отношения ГБДГ/ЛДГ за счет увеличения активности ГБДГ, что является признаком активации аэробного гликолиза, то в амниотической жидкости было выявлено достоверное снижение отношения ГБДГ/ЛДГ и нормализация этого показателя за счет увеличения активности процессов анаэробного гликолиза.

Интерес представляют данные о повышении показателей СМ, так как высокая биологическая активность их отдельных фракций ингибирует гликолиз, гликогенолиз, пентозный цикл, синтез гемоглобина, нарушает мембранный транспорт и тканевое дыхание [7, 12]. Таким образом, можно предположить, что применение дезинтоксикационной терапии приводит к достоверному снижению уровня СМ и тем самым способствует нормализации гликолиза, восстановлению биоэнергетического потенциала тканей и повышению их резистентности к инфекции. Эти данные являются основополагающими для объяснения терапевтического эффекта при инфекционном многоводии.

Полученные данные согласуются с результатами ранее проведенных нами исследований, свидетельствующими о роли ПДТ у больных с послеродовым эндометритом на фоне комплексной терапии [6, 13]. При этом было выявлено, что развитие воспалительного процесса в матке сопровождается накоплением ПДТ в лохиях и увеличением их содержания в общем кровотоке. Проведение дезинтоксикационной терапии в сочетании с хирургическим удалением некротических тканей из полости матки способствует снижению уровня ПДТ в очаге воспаления и в крови [13].

Применение комплексной инфузионной терапии с включением хофитола, обладающего выраженным дезинтоксикационным свойством, приводит к снижению содержания компонентов эндогенной интоксикации (креатинина, мочевины, КФНК, СМ, ТБК, пирувата, лактата), в результате чего происходит положительное изменение ЭИ по креатинину, нормализация соотношения аэробного, анаэробного гликолиза, что в конечном итоге позволяет достигать выраженного клинического эффекта.

Проведенное исследование показывает, что основные биохимические изменения были локальными в амниотической жидкости. Применение комплексной терапии достоверно отражается на показателях биохимического состава околоплодных вод. Определение ПДТ не только констатирует наличие воспалительного процесса, но

и позволяет оценить эффективность лечения беременных с инфекционным многоводием.

Разработанный комплекс лечебных мер направлен на выведение токсичных продуктов, ликвидацию нарушений микроциркуляции, улучшение метаболизма клеток, нормализацию показателей аэробного и анаэробного гликолиза, а также стимуляцию биоэнергетических процессов в клетках и тканях. Полученные результаты расширяют показания к применению хофитола и позволяют рекомендовать данный препарат в комплексе лечения беременных с инфекционным многоводием.

ВЫВОД

Примененный комплекс лечебно-диагностических мероприятий с включением биохимиче-

ского мониторинга ПДТ в сыворотке крови и амниотической жидкости позволяет снизить частоту акушерских осложнений, риск инфекционного поражения плода, частоту его перинатальной заболеваемости и смертности.

Эффективность лечения многоводия инфекционного генеза зависит от своевременно начатой патогенетически обоснованной и комплексной терапии.

Включение инфузионной терапии и препарата хофитол с его выраженными дезинтоксикационным и гипоазотемическим свойствами и быстрым восстановлением биоэнергетических процессов повышает эффективность лечения, что подтверждается нормализацией показателей ПДТ и эндогенной интоксикации в сыворотке крови и амниотической жидкости.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айламазян Э.К., Калашникова Е.П., Танаков А.И. Морфофункциональные особенности амниона при нормальной и патологической беременности. *Акуш и гин* 1993; 5: 3—6.
2. Анкирская А.С., Гуртовой Б.Л., Елизарова И.П. Внутриутробная бактериальная инфекция плода и новорожденного. *Акуш и гин* 1989; 5: 70—77.
3. Бакуридзе Э.М. Клинико-лабораторное обоснование применения метода фотомодификации крови у больных с хроническим салпингоофоритом: Дис. ... канд. мед. наук (НЦАГиП РАМН). М 1997; 107.
4. Берлев И.В. Клинико-лабораторная диагностика бактериального амнионита: Автореф. дис. ... канд. мед. наук (кафедра акушерства и гинекологии Военно-медицинской академии). Ст-Петербург 1995; 16.
5. Бурлев В.А., Гаспаров А.С., Меликян А.Г., Барабанова О.Э., Торгомян А.А. Шкала оценки травматичности хирургических вмешательств в гинекологии. *Пробл репрод* 2001; 2: 30—32.
6. Бурлев В.А., Гуртовой Б.Л., Коноводова Е.Н. Биохимические маркеры эндоинтоксикации родильниц с эндометритом после кесарева сечения. *Вестн Рос асс акуш-гин* 1996; 4: 82—85.
7. Волчегорский В.А., Велминин Б.М., Скобелева Н.А. и др. *Вопр мед химии* 1991; 37: 2: 28—32.
8. Гуляев П.В., Гуляева С.Ф., Большакова В.М., Корепанов О.В. Применение хофитола у больных с язвенной болезнью. Тезисы IV Рос. национального конгресса «Человек и лекарство». М 1997; 37.
9. Гуртовой Б.Л., Анкирская А.С., Ванько Л.В., Бубнова Н.И. Внутриутробные бактериальные и вирусные инфекции плода и новорожденного. *Акуш и гин* 1994; 4: 20—26.
10. Дурова А.А., Симакова М.Г., Смирнова В.С. Этиология и патогенез внутриутробной инфекции. *Акуш и гин* 1995; 6: 9—12.
11. Каттаходжаева М.Х. Клинические особенности течения беременности, родов и морфологическое состояние плодных оболочек при многоводии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук (ТГМИ). Ташкент 1983; 16.
12. Ковалевский А.Н., Нифантеев О.Е. *Лаб дело* 1989; 10: 35—39.
13. Коноводова Е.Н. Продукты деструкции тканей при послеродовом эндометрите: Дис. ... канд. мед. наук (НЦАГиП РАМН). М 1996; 180.
14. Кошелева Н.Г., Ярцева М.А. Многоводие: причины, клиника, тактика ведения беременной, исходы для плода и новорожденного. *Акуш и гин* 1986; 3: 76—78.
15. Кулаков В.И., Вихляева Е.М. Инфекционная патология репродуктивной системы женщины. *Акуш и гин* 1995; 4: 3—6.
16. Меликян А.Г. Клиническое значение продуктов деструкции тканей в оценке травматического воздействия различных видов оперативного лечения: Дис. ... канд. мед. наук (НЦАГиП РАМН). М 2002; 138.
17. Мурашко Л.Е., Бурлев В.А., Клименченко Н.И. Применение хофитола при беременности. *Пробл беременности* 2000; 1: 69—72.
18. Никифорович И.И. Использование хофитола в лечении хронической фетоплацентарной недостаточности при гестозе: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. (МГСМУ). М 2002; 21.
19. Никонов А.П., Асцатурова О.Р. Генитальный герпес и беременность. *Акуш и гин* 1997; 1: 11—13.
20. Отчет о результатах клинических испытаний препарата Хофитол лаборатории «Роза-Фитофарма». Франция — Институт урологии и нефрологии АМН Украины. Киев 1997; 10.
21. Эрст Э. Артишок — лекарственное растение, имеющее свою историю и перспективы в будущем. *Kirchheim Erlag Maiz* 1996; 10: 7: 6—15.
22. Clavero Nunez J.A. *An R Acad Nac Mes (Madrid)* 1992; 109: 3: 609—618.
23. Jeffries D.J., Hudson C.N. *Viral infections in Obstetrics and Gynecology*. 1999; 335.
24. Miller J.M. *Obstet Gynecol* 1990; 76: 6: 1051—1054.

Клинические и метаболические проявления климактерического синдрома (обзор литературы)

Т.В. ЧЕБОТНИКОВА, Г.А. МЕЛЬНИЧЕНКО, Е.Н. АНДРЕЕВА

Эндокринологический научный центр РАМН, Москва

Представлены современные взгляды на эффективность и целесообразность проведения ЗГТ при различных клинических проявлениях климактерического синдрома.

Ключевые слова: менопауза, дефицит эстрогенов, климактерический синдром, приливы, жировая ткань, минеральная плотность костной ткани.

Наступление климактерического периода характеризует начало качественно нового этапа в жизни женщины. Половые гормоны, помимо очевидного влияния на репродуктивную функцию, оказывают воздействие практически на все органы и ткани. Недостаточность эстрогенов, синтезируемых яичниками, приводит к появлению ярких клинических симптомов. Период, когда происходят процессы угасания функции яичников и переход организма на другой режим существования, носит название климактерия. Слово «климактерос» имеет греческое происхождение и означает «ступень лестницы».

Во время климактерия последовательно сменяются следующие этапы: менопауза — последняя самостоятельная менструация, которая позволяет определить начало периода постменопаузы. Время наступления менопаузы устанавливается только ретроспективно через год после прекращения менструаций. Перименопауза включает период перехода к менопаузе и появления первых симптомов снижения функции яичников (нарушения менструального цикла, приливы) и 2 года после даты последней менструации.

Средний возраст наступления менопаузы у женщин европейской расы находится между 50-м и 51-м годом [4, 49]. Абсолютное большинство женщин в переходный период отмечают изменения самочувствия и испытывают растерянность перед быстро наступающими переменами.

Классическими признаками климактерического периода, помимо вегетососудистых реакций — приливов, ночной потливости и эпизодов тахикардии, также являются эмоциональные нарушения, психологический дискомфорт, раздражительность, нарушения сна, изменение полового влечения и повышение артериального давления [28, 31]. После наступления климакса может происходить перераспределение жировой ткани с преимущественным ее отложением в области живота, увеличение соотношения окружности талии к окружности бедер [56]. Позднее появля-

ются изменения, характеризующие инволютивные процессы, — снижение эластичности кожи и атрофические изменения слизистой влагалища и половых органов, нарушение положения тазовых органов и недержание мочи [7]. Однако эти перемены представляют собой только вершину айсберга: через 10—15 лет продолжающегося дефицита половых стероидов отмечается развитие поздних симптомов менопаузы — атеросклероза, сердечно-сосудистых заболеваний, постменопаузального остеопороза и болезни Альцгеймера [32].

По самым скромным оценкам, вазомоторные симптомы — приливы, потливость, эпизоды сердцебиения или головокружения в этот период испытывают 65—76% женщин [1]. Классические проявления дефицита эстрогенов — приливы и ночная потливость отмечаются в период перехода к менопаузе или после наступления естественной менопаузы, хирургического удаления яичников, химиотерапии или же вследствие применения препаратов, выключающих функцию яичников. Примечательно, что подобные реакции могут отмечаться и у мужчин вследствие резкого прекращения функции тестикул и снижения содержания тестостерона [40].

Поразительное наблюдение сделано Р. Langenberg [38] — ни одна из включенных в исследование 228 женщин в постменопаузе из племени майя (Мехико) не испытывала вазомоторных проявлений климакса, несмотря на соответствующее менопаузе содержание гонадотропинов (ФСГ) и половых стероидов: низкое — эстрадиола и эстрогена и нормальное — тестостерона и андростендиона, вполне сопоставимые показатели с аналогичными у женщин европейской расы [10]. Результаты этнических исследований позволили констатировать следующий факт: распространенность вазомоторных проявлений среди китаянок Гонконга составляет лишь 18% [54], среди жительниц Северной Америки — 70% [42], Дании — 80% [17]. У американок африканского

происхождения вазомоторные реакции в перименопаузе отмечаются существенно чаще, чем у представительниц европейской расы [5].

Подобное многообразие может быть обусловлено рядом причин, включая различие методологий и критериев регистрации вазомоторных реакций, а также способов отбора участниц: в клинических условиях или в популяции. Распространенность вазомоторных симптомов климактерия среди представительниц разных культур в немалой степени может быть обусловлена особенностями восприятия. Так, Y. Beuene [10] сообщает о том, что женщины племени майя не ассоциируют приливы с наступлением климакса. Не менее интересно следующее наблюдение: в африканской популяции женщины считают приливы в период менопаузы результатом малярийной инфекции [55].

Социальное положение также может быть своего рода «фактором влияния»: L. Dennerstein [16] сообщает, что европейские и американские женщины, имеющие низкий социальный уровень, значительно более подвержены приливам. Напротив, в Азии женщины, занимающие высокое социальное положение, чаще обращают внимание на изменение самочувствия и появления приливов.

Принимая во внимание перечисленное выше, следует отметить общие тенденции: обычно приливы прекращаются через 0,5—5 лет после наступления естественной менопаузы, но не исключено их существование и более длительное время. Так, 58% женщин с умеренным климактерическим синдромом отмечали вазомоторные проявления спустя 4 года и 12% — через 8 лет после наступления менопаузы. В шведском исследовании G. Berg [8] были обследованы 1470 женщин со средней длительностью менопаузы 11 лет: 27% женщин в возрасте 60 лет испытывали приливы, в том числе 10% женщин со стажем менопаузы более 15 лет продолжали страдать от проявлений тяжелых вазомоторных реакций. Таким образом, проявления вазомоторных нарушений — не редкость и при длительном стаже менопаузы. Характерно, что вазомоторные реакции более выражены у женщин после овариэктомии, чем при естественном наступлении менопаузы.

При естественной менопаузе вазомоторные реакции продолжают более года у 80% женщин, достигая максимальной выраженности в период постменопаузы от 1 года до 5 лет, и легко нивелируются при приеме эстрогенсодержащих препаратов. Эффект терапии эстрогенами является дозозависимым [2]. Однако очевидно следующее: у женщин, яичники которых не функционировали и у которых не было нормального уровня эндогенных эстрогенов (синдром Шер-

шевского—Тернера, дисгенезия гонад), нет вазомоторных симптомов и эмоциональных нарушений [1].

Заметно более мягкое течение климактерического синдрома при естественной менопаузе, возможно, обусловлено постепенным снижением содержания половых гормонов, что благодаря механизму обратной связи способствует снижению количества рецепторов к половым стероидам. Этот адаптационный механизм «подготовки к дефициту эстрогенов» нарушается в случае оперативного удаления яичников. Так, по данным L. Nachtigall [44], 100% женщин с хирургической менопаузой испытывают вазомоторные симптомы, и у 90% из них тяжелые проявления продолжаются более 8,5 лет. В то же время, по данным исследования HERS [7], даже через 18 лет при естественном течении климактерия симптомы, связанные с дефицитом эстрогенов, ощущает значительная часть женщин: 26% — отмечают сухость слизистой влагалища, 10% — раздражение в области половых органов, 55% — имеют неглубокий прерывистый сон и 53% — бессонницу, приливы продолжают беспокоить 16% женщин.

Большинство авторов справедливо полагают, что изменение содержания эндогенных эстрогенов — основная причина появления приливов. Сильный аргумент в пользу этого предположения — эффективность применения эстрогенсодержащих препаратов [28]. Однако данные исследований, в которых был проведен анализ выраженности вазомоторных проявлений и содержания эстрогенов (эстрадиола и эстрона), весьма противоречивы [25]. Если ведущая роль дефицита эстрогенов при вазомоторных проявлениях очевидна, то механизм развития приливов еще остается предметом дискуссий.

Многолетние исследования, посвященные изучению физиологического механизма развития приливов, до настоящего времени не дали окончательного ответа на все вопросы. Приливы имеют характерные клинические проявления — покраснение лица и верхней части тела за счет расширения периферических сосудов, усиление потоотделения [27]. Очевидно, что приливы начинаются после значительного снижения содержания эстрогенов в менопаузе, однако в большинстве работ не выявлено существенных различий в содержании эстрогенов у женщин с проявлениями климактерического синдрома и без таковых [25, 26]. Поэтому нельзя объяснить наличие приливов механически и только снижением содержания эстрогенов. До недавнего времени существовала гипотеза о спонтанном повышении активности гипоталамического центра терморегуляции в условиях дефицита эстрогенов, так как

собственно температура тела во время вазомоторных реакций не повышается. Другая концепция, объясняющая механизмы развития приливов, предполагает, что у женщин, испытывающих проявления климактерического синдрома, сужен диапазон «зоны комфорта» центра терморегуляции. Согласно мнению R. Freedman [27], эстрогены расширяют «зону комфорта», предупреждая появление приливов.

Американские исследователи не исключают низкое содержание глюкозы в крови как один из возможных пусковых механизмов развития приливов. Согласно данным S. Dogmire [20], женщины испытывают значительно меньшее количество приливов ($p=0,04$) во время внутривенного введения глюкозы (гликемия 7,2—7,8 ммоль/л), чем натощак (содержание сахара в крови менее 6,1 ммоль/л). Снижение содержания эстрогенов стимулирует синтез эндотелина-1 и подавляет продукцию оксида азота, способствуя развитию спастических реакций сосудов головного мозга, периферических и коронарных артерий. Вазомоторная нестабильность может быть одной из причин приливов и ночной потливости.

Нарушения сна — частая проблема, связанная с приливами. Эта взаимосвязь была хорошо продемонстрирована Y. Eplik (1981): частые эпизоды пробуждения были следствием регистрируемых с помощью полиграфа приливов (рис 1). Типичных для климактерического синдрома ночных пробуждений у женщин в перименопаузе без вазомоторных нарушений не отмечено.

После начала заместительной терапии эстрогенами отмечено существенное улучшение самочувствия (вазомоторных реакций) и качества сна (отсутствие эпизодов пробуждения). Очевидно, что вазомоторные расстройства приводят к дли-

тельным периодам нарушения сна, и обе эти проблемы решаемы применением эстрогенов. Приливы и нарушения сна могут быть причиной быстрой утомляемости, раздражительности, снижения концентрации внимания и ухудшения памяти.

Классические проявления климактерия существенно снижают качество жизни женщин. С точки зрения оценки качества жизни у женщин в постменопаузе представляет интерес популяционное исследование с охватом 1947 женщин, проведенное в Нидерландах. Анкетирование с помощью опросников «Субъективная оценка состояния здоровья» (Inventory of Subjective Health) и «Профиль влияния болезни» (Sickness Impact Profile) подтверждает, что приливы после наступления климакса могут быть причиной ухудшения самочувствия и качества жизни [6].

Эмоциональные проблемы — забывчивость и неспособность сосредоточиться, депрессия, раздражительность, подавленное состояние определенно связаны со значительным снижением уровня эстрогенов в организме [28]. Депрессивные состояния отмечают 28,9% женщин в постменопаузе [11]. Период менопаузы сопровождается изменениями в функции гипоталамуса и лимбической системы, синтезе и метаболизме нейротрансмиттеров [52]. Согласно данным экспериментальных исследований, эстрогены снижают содержание моноаминоксидазы, повышают активность серотонинергической и холинергической систем, биодоступность катехоламинов. Воздействие эстрогенов на серотонинергическую систему потенциально способно улучшить настроение у женщин, находящихся в депрессии [52]. Кроме того, эстрогены дают антидопаминергический эффект, оказывают влияние на сон и циркадный ритм [51]. Таким образом, эстрогены дают различные эффекты в разных участках ЦНС. Однако в клинических условиях применение эстрогенов для терапии эмоциональных расстройств ограничено и эффективно преимущественно для женщин, имеющих вазомоторные нарушения (HERS [28]).

Эстрогены выполняют роль стимулятора продукции нейротрофных факторов в ЦНС, таких как фактор роста нервов, необходимый для выживания нейронов. Дефицит эстрогенов ассоциирован с развитием дегенеративных изменений в ЦНС в старческом возрасте, прогрессирующим ухудшением памяти и интеллекта, известных под названием болезни Альцгеймера. Фактор роста нервов помогает предотвратить апоптоз и потерю холинергических нейронов, сохраняя возможности памяти. В экспериментальных работах на животных введение эстрогенов стимулирует арборизацию нейронов и повышает число синап-

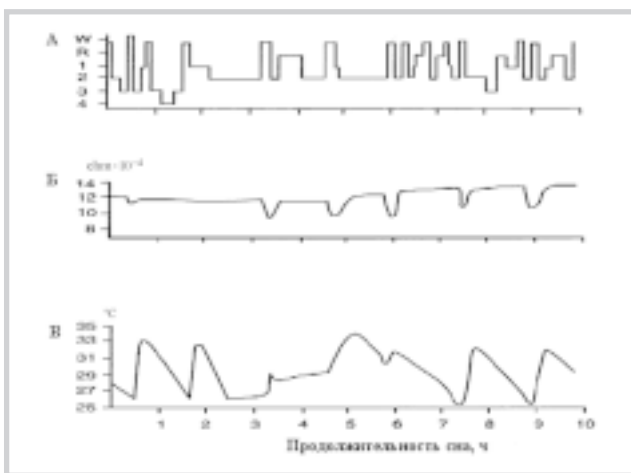


Рис. 1. Диаграмма сна у женщины в постменопаузе с выраженными приливами.

А — стадия сна (*R* — фаза быстрого сна, *W* — пробуждение, *I—4* — стадии сна), Б — сопротивляемость кожных покровов, В — температура кожных покровов.

сов. Достаточный уровень половых стероидов улучшает мозговое кровообращение, увеличивает транспорт и метаболизм глюкозы, что способствует улучшению познавательной деятельности и восприятия, социальной активности и поддерживает процессы адаптации к меняющимся условиям — другими словами интерес к жизни [9, 50].

Ткани мочевого пузыря, уретры и половых органов имеют общее эмбриональное происхождение, что определяет наличие в них и в мышцах, составляющих тазовое дно, а также в связочном аппарате малого таза, поддерживающем положение внутренних органов, рецепторов к половым стероидам [13]. Именно половые стероиды поддерживают достаточное кровоснабжение этих органов, а значит, и их нормальное функционирование. Дефицит эстрогенов приводит к одновременному развитию инволюционных изменений в тканях уrogenитального тракта, что и становится причиной нередкого сочетания атрофического цистоуретрита и вагинита, а также нарушения положения и функции тазовых органов [4, 7]. Немаловажно наблюдение, что если в постменопаузе уrogenитальный дискомфорт испытывают 30% женщин в возрасте до 60 лет, то к 75 годам процент этих женщин возрастает до 65 [53]. Среди пациенток с цистоцеле $\frac{3}{4}$ женщин отмечают развитие анатомических изменений в постменопаузе. В то же время результаты лечения стрессового недержания мочи у женщин в постменопаузе противоречивы, и применение только эстрогенов не позволяет добиться существенного успеха [41].

Интересно следующее: под влиянием андрогенов также происходит улучшение трофики структур уrogenитального тракта. Более того, в исследованиях подтвержден факт снижения уровня дегидроэпиандростерона (ДГЭА) в постменопаузе до 20% от показателей репродуктивного возраста [39]. Назначение препаратов ДГЭА положительно влияет на состояние уrogenитальных органов и значительно улучшает качество жизни [34, 43].

Снижение уровня эстрогенов в постменопаузе влияет на состав соединительной ткани, в первую очередь на соотношение объемов коллагена и эластина, изменение содержания которых приводит к истончению кожи и появлению морщин [37]. В регуляции митотической и синтетической активности фибробластов, продуцирующих коллаген и эластин, участвуют эстрогены. Дефицит эстрогенов приводит к изменению в процессах синтеза коллагена и протеогликанов, и, как следствие, кожа в постменопаузе становится более сухой и легко травмируется. Концентрация основного компонента соединительной ткани дер-

мы — коллагена уменьшается, меняются его структура и свойства — снижаются объем дермы, способность удерживать влагу и эластичность кожных покровов.

После наступления менопаузы коллаген — структурная основа ткани, и эластин, придающий коже растяжимость, подвергаются перестройке: снижаются гидрофильные свойства и повышается ригидность волокон. Синтез протеогликанов, поддерживающих гидратацию соединительной ткани, снижается. Истончение и нарушение целостности эпидермиса приводят к появлению пигментных пятен. Волосные фолликулы имеют рецепторы и чувствительны к половым стероидам: в большей мере к андрогенам, чем к эстрогенам. Усиленное выпадение волос и замедление их роста также связано с дефицитом эстрогенов. Перечисленные изменения приводят к старению кожи [12].

Наиболее распространенный миф среди женщин старшего возраста — убеждение в том, что прекращение функции яичников и наступление менопаузы сопровождаются увеличением массы тела. В практической деятельности врачу приходится уделять значительную часть времени обсуждению этого вопроса. Однако в эпидемиологических исследованиях подтверждено, что постепенное нарастание массы тела у женщин отмечается уже в репродуктивном возрасте, достигая максимума именно у женщин 50—59 лет. Среди женщин старше 50 лет распространенность избыточной массы тела (индекс массы тела более 27 кг/м^2) на 14,4% превышает распространенность избыточной массы тела среди 30-летних.

Вместе с тем при ретроспективном анализе динамики массы тела женщин, участниц двух длительных проспективных исследований ($n=191$ и $n=75$) [18], показано, что увеличение массы в перименопаузальный период происходит на 0,43% ежегодно и не зависит от функционального состояния яичников. Согласно данным второй части исследования, в которое включены 75 женщин в перименопаузе, после прекращения функции яичников отмечено несущественное снижение массы тела. Следует указать, что почти $\frac{1}{3}$ женщин в данных исследованиях получали заместительную гормонотерапию (ЗГТ).

Наступление менопаузы ассоциировано с увеличением содержания жировой ткани и снижением содержания мышечной массы [61]. Подобные результаты получены С. Ley и соавт. [62], которые, проведя рентгенологическую денситометрию у 131 здоровой женщины, имеющей нормальную массу тела, пришли к заключению, что у женщин в постменопаузе ($n=70$) содержание жировой ткани на 20% больше, чем у женщин в пременопаузе ($n=61$; $p<0,001$). Вместе с тем рас-

пределение жировой ткани по андройдному типу с преимущественно висцеральной локализацией характерно именно для женщин в постменопаузе: висцеральная жировая ткань составила 42,1 и 38,3% у женщин в пременопаузе и постменопаузе соответственно ($p < 0,001$). Более того, исследование содержания жировой ткани при помощи компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии свидетельствует об увеличении содержания интраабдоминальной жировой ткани у женщин в постменопаузе. Согласно данным М. Toth [56], уже в ранней постменопаузе на 49% увеличивается содержание висцеральной жировой ткани и только на 22% — жировой ткани подкожной локализации ($p < 0,05$).

Перераспределение подкожной жировой клетчатки с преимущественным отложением жировой ткани в области живота [21] вполне соответствует наблюдаемым физиологическим изменениям: после наступления менопаузы яичники продолжают продуцировать значительное количество андрогенов, уровень которых остается практически неизменным [1]. В то же время продукция эстрогенов, в первую очередь наиболее активного E_2 , значительно снижается, что позволяет обсуждать феномен относительной гиперандрогении с соответствующими ему проявлениями: увеличением соотношения окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ) за счет преобладающего отложения жировой ткани в области живота [33]. Этот же механизм, а также снижение уровня секстероидсвязывающего глобулина могут способствовать формированию инсулинорезистентности и нарушению метаболизма глюкозы в постменопаузе.

Следует отметить, что жировая ткань служит естественным депо, в котором происходят накопление и конверсия половых стероидов, а в дальнейшем — их секреция. Таким образом, с одной стороны, жировая ткань оказывает влияние на метаболизм половых гормонов, с другой — наличие в жировой ткани рецепторов к E_2 и прогестерону позволяет половым стероидам влиять на ее развитие и распределение. Стимуляция прогестероном активности липопротеинлипазы — основного фермента, ответственного за обмен триглицеридов, и опосредованное влияние эстрогенов (рост количества рецепторов к половым стероидам) приводят к увеличению жировой ткани в бедренно-ягодичной области. Учитывая факт, что эстрогены уменьшают плотность рецепторов к андрогенам в жировой ткани, прекращение продукции половых стероидов яичниками в постменопаузе приводит к увеличению жировой ткани в области живота и висцеральной жировой ткани. Следует отметить факт увеличения уровня лептина у женщин в постменопаузе [24],

оказывающего существенное влияние на жировой обмен.

Данные метаанализа 24 рандомизированных плацебоконтролируемых клинических исследований [45] свидетельствуют об отсутствии существенных различий (масса тела и соотношение ОТ/ОБ) между женщинами перименопаузального возраста, не применяющими ЗГТ и получающими как монотерапию эстрогенами, так и комбинированную терапию.

К подобному заключению пришли S. Crawford и соавт. [15], проанализировав результаты крупного проспективного исследования Massachusetts Women's Health Study ($n=418$): увеличение массы тела ассоциировано с социальными привычками (физическая активность, курение и употребление алкоголя), функциональное состояние яичников (прекращение их деятельности), а также применение эстрогенов в качестве заместительной терапии не оказывают существенного влияния на массу тела. Подобной точки зрения относительно отсутствия влияния функционального состояния яичников на массу тела придерживаются большинство современных авторов.

Заболевания сердечно-сосудистой системы — наиболее распространенная патология среди как мужчин, так и женщин. Однако до возраста наступления менопаузы доля женщин среди больных во много раз ниже, чем мужчин [35]. После наступления менопаузы и снижения уровня эстрогенов это соотношение выравнивается. В проспективном исследовании американских авторов [32] с охватом 35 616 здоровых женщин в постменопаузе показано влияние ранней менопаузы на увеличение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Каждый год снижения возраста естественной менопаузы приводит к увеличению относительного риска на 1,03 (95% доверительный интервал, 1,01—1,05). Механизмы влияния эстрогенов на сердечно-сосудистую систему еще недостаточно изучены. Однако хорошо известно благоприятное действие эстрогенов на липидный обмен (снижение содержания триглицеридов — ТГ и атерогенных фракций липопротеидов низкой и очень низкой плотности — ЛПНП и ЛПОНП и повышение содержания фракции липопротеидов высокой плотности — ЛПВП), увеличение синтеза оксида азота и функцию эндотелия (30 WELL-HART). В то же время назначение эстрогенов не оказывает благоприятного влияния на динамику уже существующего атеросклероза коронарных артерий.

В крупном рандомизированном двойном слепо-плацебоконтролируемом исследовании «Заместительная терапия и прогрессия атеросклероза коронарных артерий у женщин в постменопаузе» WELL-HART (2003) были изучены эф-

фекты микронизированного 17 β -эстрадиола. В исследовании приняли участие 226 женщин в постменопаузе с окклюзией просвета коронарных артерий не менее 30% по данным количественной ангиографии коронарных артерий. Средний возраст участниц составил 63,3 года, продолжительность менопаузы — 18 лет. После включения в исследование у женщин всех групп нормальные показатели ТГ, холестерина и ЛПНП были достигнуты благодаря соблюдению диеты и применению статинов. Следует отметить, что значительную часть участниц составили пациентки с сахарным диабетом II типа. После терапии в течение 3,3 года повторная ангиография коронарных артерий показала следующее: в контрольной группе женщин процент стеноза увеличился на $1,89 \pm 0,78$, в группе пациенток, получавших эстрогены (микронизированный 17 β -эстрадиол), — на $2,18 \pm 0,76$, комбинированную терапию (микронизированный 17 β -эстрадиол и медроксипрогестерон ацетат — на $1,24 \pm 0,80$ ($p=0,66$). Различия в степени сужения просвета коронарных артерий в группе женщин, получавших только эстрогены, и контрольной группе женщин составили 0,29% (95% доверительный интервал, $-1,88—2,46$). Для группы женщин, получавших комбинированную терапию, и пациенток контрольной группы различия составили 0,65% (95% доверительный интервал, $-2,87—1,57$). Таким образом, очевидно следующее клиническое заключение: улучшение сурrogатных показателей (биохимические маркеры липидного обмена) не дает благоприятного эффекта и не влияет на скорость развития атеросклероза — важного фактора риска ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда.

В то же время данные этого исследования несколько отличаются от результатов EPAT (2001): по данным авторов, терапия чистыми эстрогенами замедляет прогрессию субклинического атеросклероза. В исследовании EPAT [29] были включены женщины старше 45 лет без заболеваний сердечно-сосудистой системы, имевшие повышенное содержание ЛПНП. Различия результатов двух исследований могут быть связаны как с выбором времени вмешательства относительно стадии атеросклероза, так и с различием методов визуализации. Определение толщины стенки сонной артерии с помощью ультразвукового исследования применимо с целью диагностики ранних стадий субклинического бессимптомного атеросклероза, тогда как коронарная ангиография используется как метод оценки распространенности выраженного атеросклероза.

Постменопаузальный остеопороз — заболевание костей скелета, вызванное длительным дефицитом эстрогенов, при котором снижается минеральная плотность и нарушается структура

костной ткани, что приводит к снижению ее прочности [14].

По данным эпидемиологических исследований, соотношение заболеваемости остеопорозом среди мужчин и женщин составляет 1:5. В структуре заболеваемости ведущее место занимает постменопаузальный остеопороз. Следует отметить значительную распространенность этого заболевания: среди 50-летних женщин остеопороз встречается почти у 8%, а среди 75-летних женщин частота остеопороза увеличивается до 40% [2].

Процессы разрушения кортикальной и трабекулярной кости заметно ускоряются с наступлением менопаузы — потери костной массы достигают 0,9—2,3% ежегодно [19]. Скорость снижения минеральной плотности костной ткани (МПКТ) замедляется только через 10—15 лет [63]. Современная женщина в течение своей жизни теряет почти треть костной массы. Вероятность перелома бедра в типичном месте в течение жизни составляет 17,5% для женщин и всего лишь 6% для мужчин [64]. Очевидно, наиболее значимыми факторами риска снижения МПКТ являются женский пол и пожилой возраст.

При выраженном постменопаузальном остеопорозе переломы возникают при минимальных физических нагрузках. Наиболее подвержены переломам типичные места — бедренная кость в области шейки бедра, позвоночник и запястья. Даже обычная нагрузка или падение с высоты собственного роста при снижении МПКТ может привести к ее деформации и разрушению. Увеличение доли пожилых в популяции делает проблему профилактики остеопороза и предотвращения переломов более чем актуальной: постменопаузальный остеопороз — одна из ведущих причин инвалидизации и смертности женщин старших возрастных групп.

Несмотря на видимое отсутствие динамики и стабильность, кость представляет собой живую ткань, структура которой постоянно обновляется. Продолжающиеся в течение всей жизни процессы деления, роста и разрушения остеоцитов позволяют поддерживать прочность костной ткани. Процессы ремоделирования костной ткани имеют сложную регуляцию, в которой участвуют гормоны коры надпочечников, щитовидной и околощитовидных желез, половые стероиды и витамин D_3 , и где эстрогенам отводится заметная роль [2, 3]. Основные эффекты эстрогенов в костной ткани — подавление активности остеокластов и опосредованная наличием рецепторов эстрогенов активизация деятельности остеобластов.

В молодом возрасте преобладают процессы деления и роста костной ткани, ее объем и минеральная плотность при этом увеличиваются, возрастает прочность. В дальнейшем деятельность ос-

теобластов и остеокластов стабилизируется, и МПКТ поддерживается на постоянном уровне. Любые влияния, которые препятствуют достижению максимальной плотности и соответственно прочности костной ткани, увеличивают вероятность развития остеопении в старшем возрасте. Ярким примером может служить снижение МПКТ у девушек с нервной анорексией, где участвует сразу несколько факторов: аномалии пищевого поведения и похудание на 25—50% от исходной массы тела, недостаточное поступление питательных веществ приводят к снижению секреции гонадотропинов и нарушению менструального цикла. В результате длительной аменореи и дефицита эстрогенов у 54,2% девушек развивается остеопения и у 20,8% — остеопороз [47, 57].

Роль генетических факторов хорошо прослежена на примере представителей различных рас: по сравнению с белыми лица черной расы имеют более высокую костную массу (в среднем на 6%), а коренные японцы, напротив, обладают более низкой костной массой [19]. Вместе с тем распространенность переломов и соответственно инвалидизации и снижения качества жизни определено ниже среди японского населения. По данным проспективного исследования E. Dennison [19], японские женщины не только имеют меньшую пиковую массу костной ткани, чем жительницы Великобритании, но, что имеет принципиальное значение, и более низкие темпы потери МПКТ в постменопаузе.

Несомненна роль питания с достаточным поступлением кальция в течение жизни, уровня физической активности и наличия (или, важнее, отсутствия) вредных привычек. Однако ключевая роль в развитии постменопаузального остеопороза отведена эстрогенам. Восполнение дефицита эстрогенов снижает активность остеокластов и оказывает профилактическое действие, предотвращая потери костной ткани. Снижение активности остеокластов приводит к сокращению ремоделируемого пространства — количества кости, которое уже подверглось резорбции остеокластами, но еще не замещено остеобластами. Подобный механизм увеличивает долю сильнее минерализованной и более прочной старой ткани, сохраняя структуру кости. Аналогичное действие на костную ткань оказывают андрогены [36].

На рис. 2 представлены данные метаанализа работ, посвященных изучению влияния ЗГТ на состоянии МПКТ. Различия между МПКТ у женщин, применявших заместительную терапию эстрогенами в течение 2 лет, и женщин контрольной группы составило 6,76% (5,83, 7,89 в 21 исследовании) в поясничных позвонках и 4,53 (3,68, 5,36 в 14 работах) в шейке бедра соответственно [60]. Статистически значимые различия между

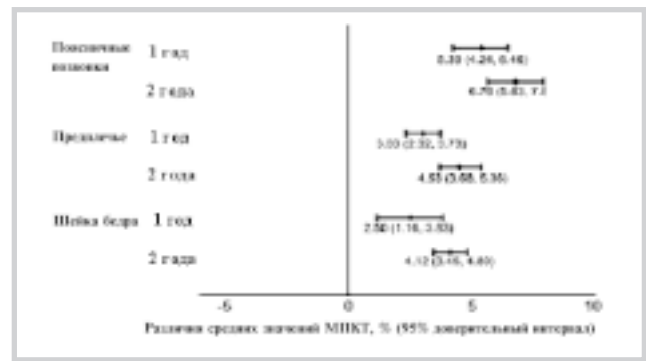


Рис. 2. Изменение МПКТ после применения ЗГТ.

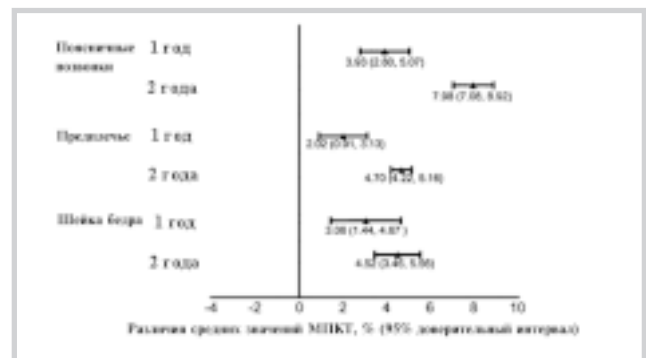


Рис. 3. Изменения МПКТ после терапии в течение 2 лет низкими и стандартными дозами эстрогенов.

группами женщин постменопаузального возраста, применявшими эстрогены, и женщинами контрольной группы позволяют обсуждать возможности применения ЗГТ в качестве меры профилактики остеопении и остеопороза.

На рис. 3 продемонстрированы результаты метаанализа исследований влияния различных дозировок эстрогенсодержащих препаратов на состояние костной ткани у женщин в постменопаузе. После 2-летнего применения низких (0,3 мг) и высоких (0,9 мг) доз премарина становится заметным дозозависимое действие эстрогенов на МПКТ: в поясничном отделе позвоночника и шейке бедра формируются статистически значимые различия МПКТ.

В то же время путь введения эстрогенов (оральный или трансдермальный), а также использование эстрогенов в качестве монотерапии или в составе комбинированных препаратов не оказывают влияния на состояние МПКТ и эффективность применяемой терапии.

Таким образом, сохранение структуры и прочности костной ткани в постменопаузе представляет реальную возможность снизить частоту переломов и улучшить качество жизни у женщин старшей возрастной группы.

Согласно данным шотландского обсервационного исследования [47], классические менопаузальные симптомы испытывают 84% женщин 45—

54 лет после прекращения менструаций и более 45% находят симптомы настолько выраженными, что испытывают реальное беспокойство по поводу состояния своего здоровья. Очевидно, что понимание процессов, происходящих в организме

женщины с наступлением менопаузы, позволяет как предотвратить быстрое развитие инволютивных изменений, улучшив качество жизни женщины, так и помочь при различных заболеваниях, связанных с наступлением климактерия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Йен С.С.К. Репродуктивная эндокринология. М 1998.
2. Риггс Б.Л. Остеопороз. Этиология, диагностика, лечение. М: Бином 2000.
3. Рожинская Л.Я. Системный остеопороз. М: Мокеев 2000.
4. Руководство по климактерию. Под ред. В.П. Сметник, В.И. Кулакова. М: МИА 2001.
5. Avis N.E., Stellato R., Crawford S. Soc Sci Med 2001; 52: 345—356.
6. Barentsen R., Groeneveld F.P., Bareman F.P. et al. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1993; 51: 203—7.
7. Barnabei V.M., Grady D., Stovall D.W. et al. Obstet Gynecol 2002; 100(6): 1209—18.
8. Berg G., Gottwall T., Hammar M. et al. Maturitas 1988; 10: 193—9.
9. Berman K.F., Schmidt P.J., Rubinow D.R. et al. Proc Natl Acad Sci USA 1997; 94: 8836—8841.
10. Beyene Y., Martin M.C. Am J Human Biol 2001 Jul-Aug; 13(4): 505—11.
11. Bosworth H.B., Bastian L.A., Kuchibhatla M.N. Psychosomatic Medicine 2001; 63: 603—608.
12. Brincaat M.P. The Parthenon Publishing Group. 2001.
13. Chen G.D., Oliver R.H., Leung B.S. et al. Fertil Steril 1999; 71(6): 1099—102.
14. Christiansten C. Am J Med 1993; 94: 646—650.
15. Crawford S.L., Casey V.A., Avis N.E. Menopause 2000 Mar-Apr; 7(2): 96—104.
16. Dennerstein L., Smith A.M., Morse C. et al. Med J Aust 1993; 159: 232—6.
17. Dennerstein L. Maturitas 1996; 23: 147—57.
18. Davies K.M., Heaney R.P., Recker R.R. Int J Obes Relat Metab Dis 2001 Jun; 25(6): 874—9.
19. Dennison E., Eastell R., Fall C.H. Osteoporos Int 1999; 10(5): 384—91.
20. Dormire S.L., Reame N.K. Nurs Res 2003 Sep-Oct; 52(5): 338—43.
21. Garaulet M., Perez-Llamas F., Baraza J.C. J Nutr Health Aging 2002; 6(2): 123—6.
22. Genazzani A.R., Lucchesi A., Stomati M. Eur J Contracept Reprod Health Care 1997 Mar; 2(1): 63—9.
23. Genazzani A.R., Spinetti A., Gallo R. et al. Maturitas 1999 Jan 4; 31(2): 103—10.
24. Gower B.A., Nagy T.R., Goran M.I. et al. J Clin Endocrinol Metab 2000 May; 85(5): 1770—5.
25. Guthrie J.R., Dennerstein L., Hopper J.L. Obstet Gynecol 1996; 88: 437.
26. Freeman E.W., Sammel M.D., Grisso J.A. J Wom Health Gender-Based Med 2001; 10: 67.
27. Freedman R.R. Am J Human Biol 2001 Jul-Aug; 13(4): 453—64.
28. Hlatky M.A. JAMA 2002 Feb 6; 287(5): 591—7.
29. Hodis H.N., Mack W.J., Lobo R.A. Ann Intern Med 2001; 135: 939—953.
30. Hodis H.N., Mack W.J., Azen S.P. et al. NEJM 2003 Aug 7; 349(6): 535—545.
31. Holte A. Maturitas 1992; 14: 127—41.
32. Hu F.B., Grodstein F., Hennekens C.H. Arch Intern Med 1999 May 24; 159(10): 1061—6.
33. Ijuin H., Douchi T., Oki T. et al. J Obstet Gynaecol Res 1999 Oct 1; 25(5): 367—72.
34. Johannsson G., Burman P., Wirén L. JCEM 2002; 87: 5: 2046—2052.
35. Kannel W.B. J Gend Specif Med 2002 Mar-Apr; 5(2): 27—37.
36. Klein B., Rojansky N. Harefuah 1997 Apr 1; 132(7): 449—51, 528.
37. Kobayashi T., Tsugawa N., Okano T. J Biochem (Tokyo) 1994 Mar; 115(3): 373—80.
38. Langenberg P., Kjerulff K.H., Stolley P.D. Am J Epidemiol 1997; 146: 870—80.
39. Laughlin G.A., Barrett-Connor E. JCEM 2000; 85: 10: 3561—3568.
40. Leclair D.M. Clin Fam Pract 2002 Mar; 4(1): 27—39.
41. Lovatsis D., Drutz H.P. Ostomy Wound Manage 1998 Jun; 44(6): 48—53.
42. McKinlay S.M., Jefferys M. Br J Prev Soc Med 1974; 28: 108—15.
43. Miller K.K. JCEM 2001; 86: 6: 2395—2401.
44. Nachtigall L.E. Proceedings of the 1996 annual meeting of the American College of Obstetricians and Gynecologists. Denver, Apr 29-May 1, 1996.
45. Norman R.J., Flight I.H., Rees M.C. Cochrane Database Syst Rev 2000; (2): CD001018.
46. Norman R.J., Flight I.H.K., Rees M.C.P. In: The Cochrane Library, Issue 2. Oxford: Update Software 2003.
47. Poet J.L., Galinier P.A., Tonolli S.I. Clin Rheumatol 1993 Jun; 12(2): 236—9.
48. Porter M., Penney G.C., Russell D. Br J Obstet Gynaecol 1996 Oct; 103(10): 1025—8.
49. Rymer J. BMJ 2000 Dec 16; 321: 1516—1519.
50. Shi J., Simpkins J.W. Am J Physiol 1997 Jun; 272(6 Pt 1): E1016—22.
51. Schmidt P.J., Rubinow D.R. Am J Psychiatry 1991; 148: 844—852.
52. Sherwin B.B. Obstet Gynecol 1996; 87: 20S—26S.
53. Sueblinvong T., Taechakraichana N., Phupong V. J Med Assoc Thai 2001 Dec; 84(12): 1681—91.
54. Tang G.W. Maturitas 1994; 19: 177—82.
55. Thornton J.G. Trop Doct 1984; 14: 135.
56. Toth M.J., Tchernof A., Sites C.K. Ann NY Acad Sci 2000; 904: 502—506.
57. Zipfel S., Seibel M.J., Lowe B. J Clin Endocrinol Metab 2001 Nov; 86(11): 5227—33.
58. Whiteman M.K., Staropoli C.A., Benedict J.C. J Wom Health 2003; 12(5): 459—472.
59. Wehren L.E., Magaziner J. Current Osteoporosis Reports 2003; 1: 78—85.
60. Wells G., Tugwell P., Shea B. Endocr Rev 2002 Aug; 23(4): 529—39.
61. Aloia J.F., Vaswani A., Russo L. Am J Obstet Gynecol 1995 Mar; 172(3): 896—900.
62. Ley C.J., Lees B., Stevenson J.C. Am J Clin Nutr 1992 May; 55(5): 950—4.
63. Kimmel D.B., Recker R.R., Gallagher J.C. Bone Minerv 1990 Nov; 11(2): 217—35.
64. Dennison E., Cooper C. Horm Res 2000; 54: Suppl 1: 58—63.

Проблемы статистической регистрации некоторых методов контрацепции

Т.И. ПЕСТОВА, Е.В. БРЮХИНА, А.М. ДЮКАРЕВА

Кафедра акушерства и гинекологии, кафедра общественного здоровья и организации здравоохранения Уральской государственной медицинской академии дополнительного образования, Челябинск

Анализ частоты применения комбинированных оральных (КОК) и внутриматочных контрацептивов у жительниц «малого города» за 1993—2002 гг. показал, что гормональная контрацепция вытесняет внутриматочную контрацепцию. Статистическая отчетность распространенности гормональной контрацепции, по данным женских консультаций, не соответствует истинной частоте применения КОК.

Ключевые слова: контрацепция, комбинированные оральные контрацептивы, внутриматочные контрацептивы, статистика.

Проблема статистики применительно к определению потребности в тех или иных контрацептивах и распространенности различных методов контрацепции в России для получения достоверных международно-сопоставимых эпидемиологических данных по использованию методов планирования семьи окончательно еще не решена. По мнению исследователей, объективная оценка ситуации в регионах по использованию контрацепции и осознанное влияние на нее возможны только при создании единой системы учета на федеральном уровне, позволяющей получать четкую и постоянную информацию о применении, наличии различных методов контрацепции и потребностях в них [5]. На современном этапе данные о структуре некоторых методов контрацепции возможно получить только от самих женщин путем анкетирования или специальных исследований [3].

С этих позиций МКБ-10 является более совершенной по сравнению с предыдущей, так как позволяет регистрировать деятельность врача, направленную на «наблюдение за применением противозачаточных средств» (класс XXI Z30.0—Z30.9) [4]. К сожалению, существующая система учета использования методов контрацепции достоверно отражает сведения о назначении и наблюдении лишь некоторых из них [3]. В типовых женских консультациях эти показатели традиционно разрабатываются на основании учетной формы (УФ) №30 «Контрольная карта диспансерного больного», которая ведется участковыми врачами и, почти всегда, — формально. Практически достоверно учитывается только внутриматочная контрацепция, так как неотделима от работы врача. Для статистики гормональная контрацепция — наиболее сложный, так как зави-

сит от пользователя, и наименее конкретизированный в МКБ-10 метод. Он обозначен подрубкой Z30.4 «Наблюдение за применением противозачаточных лекарственных средств», под которыми можно понимать и гормональные контрацептивы и спермициды. Постоянное совершенствование и широкий выбор в аптеках гормональных контрацептивов в последнее десятилетие не согласуются с низкой распространенностью их, указываемой в ведомственных отчетах. По данным Российской ассоциации «Планирование семьи», с 1997 г. в России не увеличивается более 7,1—7,3% доля женщин, использующих этот метод [8], что может быть связано также с несовершенным статистическим учетом гормональной контрацепции в учреждениях здравоохранения. Актуальность проблемы достоверной регистрации используемых методов контрацепции в нашей стране подчеркивают данные статистики, указывающие на то, что в России только 9,1% женщин рожают или делают аборт, около 8—15% бесплодны в браке, 22—25% используют современные противозачаточные средства, остальные 51—61% женщин фертильного возраста выбирают метод контрацепции самостоятельно [1, 6].

Цель исследования: выяснить особенности применения внутриматочной контрацепции, а также степень различия традиционно статистически учитываемых случаев использования гормональной контрацепции в году с фактическим применением гормональной контрацепции жительницами «малого города».

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Статистический учет методов контрацепции осуществляли с помощью отечественной УФ

№025-2у-99. Мы производили первичную регистрацию используемого метода у всех женщин фертильного возраста, обратившихся на прием в женскую консультацию Центральной городской больницы г. Коркино Челябинской области в 1999—2002 гг., независимо от причины обращения, если пациентка непрерывно применяла его в течение календарного года к моменту обращения. Мы ограничились только строгим учетом гормональной контрацепции, применявшейся не менее чем 12 мес накануне обращения, отделив случаи непоследовательного ее использования в рубрику Z30.0 «Общие советы и консультации по контрацепции», означающую в нашем понимании лишь намерения пациентки ее применять. Известно, что эффективность гормонального метода определяется тремя ключевыми моментами: начало применения, соблюдение правил применения и время прекращения использования метода [7]. Ни один из этих моментов не может контролировать врач. Поэтому для выяснения истинного распространения гормональной контрацепции в «малом городе» мы сопоставили в 2000—2002 гг. данные традиционной формы

учета гормональной контрацепции (УФ №30 «Контрольная карта диспансерного больного») с ежегодным количеством «статистических талонов» (УФ №025-2у-99) о «наблюдении за применением противозачаточных лекарственных (гормональных) средств» и годовым объемом продаж гормональных контрацептивов аптеками города. Это удалось сделать, так как основные продажи лекарственных средств идут в г. Коркино через две государственные аптеки, аптечные сети «Гран» и «Фармикон», которые и предоставили нам эту информацию в течение 3 лет. Проведен анализ УФ №30 «Контрольной карты диспансерного больного» 1134 пользователей внутриматочной контрацепции по возрасту женщин и продолжительности применения последнего внутриматочного контрацептива (ВМК) на конец 2002 г.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты анализа по использованию эффективных методов контрацепции отражены в таблице. Среднегодовое количество женщин, применяю-

Использование эффективных методов контрацепции жительницами «малого города»

Показатель	1993 г.	1994 г.	1995 г.	1996 г.	1997 г.	1998 г.	1999 г.	2000 г.	2001 г.	2002 г.
Количество женщин, использующих ВМК										
абс.	2246	2273	772	938	909	910	961	1186	1085	1134
% охвата ¹	22	22,5	7,3	13,5	10	10	10	12,4	11,4	12
Количество женщин, состоящих на учете по поводу гормональной контрацепции, по данным УФ №30										
абс.	150	315	315	737	1564	1122	1018	631	726	765
% охвата ¹	1	2	2	6,5	12	10,7	9,7	6,7	7,6	8,1
Наблюдение за гормональной контрацепцией по данным УФ №025-2у-99:										
абс.								468	1159	979
% от всех женщин фертильного возраста								4,92	12,1	10,3
Условное число «годовых циклов» гормональных контрацептивов, проданных аптеками города,								480	1095	947
Условный % женщин фертильного возраста, приобретающих гормональные контрацептивы в течение года								5,05	11,5	9,99
Общие советы по контрацепции										
абс.							404	91	325	6825
% от всех женщин фертильного возраста							4,23	0,95	3,42	71,99

¹ — Доля женщин (в %) фертильного возраста, использующих этот метод контрацепции.

щих эффективную контрацепцию в г. Коркино за 10 лет (1993—2002) составляет $23,3 \pm 3,3\%$. За этот период произошло уменьшение доли внутриматочной контрацепции в структуре методов контрацепции в 1,8 раза и увеличение доли гормональных методов в 8—10 раз. С 1997 г. пропорции используемых методов эффективной контрацепции стабильны и в почти равных долях представлены внутриматочным и гормональным методами.

Анализ «Контрольных карт» пользователей ВМК в «малом городе» показал, что почти две трети (72,7%) из них составляют женщины старшего и позднего репродуктивного возраста — от 30 до 49 лет. Причем внутриматочная контрацепция наиболее востребована женщинами в возрасте 30—39 лет, каждая пятая (19,5%) из них предпочитает именно этот метод. Недостаточный интерес к внутриматочной контрацепции у 25—29-летних (13,5%) можно прокомментировать, с одной стороны, неконкретностью репродуктивных планов (по числу детей и времени первого и очередного деторождения) у большинства из них, с другой стороны — серьезной конкуренцией, которую для внутриматочной контрацепции у женщин этого возраста могут составлять современные оральные контрацептивы. Женщины в возрасте 20—24 лет составляют только 5,5% пользователей ВМК и 4,1% от численности этой возрастной группы в городе. Несмотря на то что женщины позднего репродуктивного возраста (40—49 лет), наиболее «знакомые» с внутриматочной контрацепцией, составляют почти одну треть всех жительниц «малого города» в детородном возрасте, востребованность этого метода в данной возрастной группе в 2 раза ниже, чем в старшей (30—39 лет). Это можно объяснить двумя причинами: во-первых, в возрасте старше 40 лет высока частота гинекологических заболеваний, ограничивающих использование ВМК; во-вторых, уменьшение сексуальной активности и заниженная самооценка собственной фертильности в этом возрасте устраняют страх наступления нежеланной беременности и стремление использовать противозачаточные средства. По нашим данным, в этом возрасте пациентки чаще не производят замену ВМК, а продолжают «сверхдлительно» использовать предыдущий. Анализ длительности непрерывного применения ВМК показал, что к 2002 г. из 1134 обследованных женщин 811 (71,5%) использовали ВМК в рамках рекомендуемых сроков — 1—5 лет, 223 (19,7%) применяли ВМК в течение 6—8 лет — этот срок мы назвали «пограничным». «Сверхдлительно» — от 8 до 23 лет использовали ВМК 162 (14,3%) женщины.

Динамика использования гормональной контрацепции у жительниц «малого города» имеет отчетливую тенденцию к росту от 1% в 1993 г. до

10,7—12% в 1999 г., заменяя собой внутриматочную в структуре методов контрацепции. Сравнивая информацию о распространенности гормональной контрацепции в «малом городе», полученную из трех разных источников в 2000—2002 гг., мы попытались найти взаимозависимость представленных данных с помощью коэффициента корреляции Пирсона (r) [2]. За «независимую переменную» мы приняли условное количество женщин, в течение года приобретавших гормональные контрацептивы в аптеках города. «Зависимой переменной» в анализе было:

— число женщин, указавших на использование гормональной контрацепции в течение года, зарегистрированных УФ №025-2у-99 при обращении в женскую консультацию;

— среднегодовое число женщин, использующих гормональную контрацепцию и состоящих на учете в женской консультации по данным традиционной статистической отчетности (УФ №30).

На основании произведенных расчетов [2] можно утверждать, что существует статистически значимая ($p < 0,005$) прямая зависимость между числом приобретенных в аптеках города «годовых циклов» гормональных контрацептивов и количеством женщин-потребительниц гормональной контрацепции, зарегистрированных за год «Статистическим талоном» УФ №025-2у-99 ($r=1,0$). В то же время установлена слабая ($r=0,1$) взаимосвязь числа «годовых циклов» гормональных контрацептивов, приобретенных в аптеках города, и среднегодового количества женщин, формально состоящих на диспансерном учете в женской консультации по поводу гормональной контрацепции.

ВЫВОДЫ

Данные о широте использования гормональной контрацепции, стандартно формируемые для государственной статистической отчетности женскими консультациями, не соответствуют действительным показателям, свидетельствующим о большем потреблении гормональных противозачаточных средств. По результатам нашего исследования, истинное распространение гормональной контрацепции среди жительниц «малого города» в 1,2—1,5 раза превышает статистически регистрируемое. Исходя из выявленной зависимости, мы предполагаем, что достоверный учет частоты использования гормональной контрацепции женщинами фертильного возраста возможен на основании числа «годовых циклов» гормональных контрацептивов, проданных аптеками, которое будет равно «условному количеству женщин, использующих гормональные методы в течение года» на данной территории. При этом можно будет иметь представление и о структуре

потребляемых препаратов. Равнозначной альтернативой может быть обязательная для каждой женщины фертильного возраста ежегодная регистрация используемого ею метода контрацепции с помощью «Статистического талона» №025-2у-99 при обращении к врачу. Эта же статистическая форма, вероятно, позволит ежегодно учитывать действительное количество постоянных пользователей барьерными методами контрацепции и естественным планированием семьи.

Сравнение частоты применения гормональной и внутриматочной контрацепции в «малом городе» за 10 лет позволяет выявить некоторые закономерности:

— гормональные методы стремительно замещают внутриматочные в структуре контрацепции тогда, когда они материально доступны для потребителя, повышение цен на них приводит к обратному результату;

— общая частота использования эффективной контрацепции женщинами фертильного возраста связана с возрастной структурой этой группы — увеличение доли подростков 15—19 лет в ней, которое будет наблюдаться в городе до 2006 г., стабилизирует на это время показатель частоты использования современных методов даже при ожидаемом увеличении доли гормональных противозачаточных средств.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Гаврилова Л.В.* Репродуктивное поведение населения Российской Федерации в современных условиях. М: МЕДпресс 1998; 159.
2. *Гланц С.* Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. М: Практика 1998; 251—261.
3. *Гребешева И.И., Камсюк Л.Г., Алесина И.Л.* Контрацепция глазами женщины. Планирование семьи 1996; 1: 33—37.
4. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем (10-й пересмотр). Всемирная организация здравоохранения. Женева. Ст-Петербург: Медицина 1995.
5. *Прилепская В.Н.* Современные проблемы контрацепции в России (Доклад на 1-й Национальной конференции «Планирование семьи в России»). Планирование семьи 1994; 3: 13—17.
6. Руководство по охране репродуктивного здоровья. Авторский коллектив. М: Триада-Х 2001; 342—366.
7. *Rademakers J.* Factors, determining efficacy use of contraception. The European Journal of Contraception and Reproductive Health Care 1998 June; 3: 71.
8. Использование современных методов контрацепции женщинами фертильного возраста (в процентах, 1990—2000 г.). www.family-planning.ru

Репродуктологи всех стран — объединяйтесь!

(Продолжение; начало на с. 25, 45)

Кирсанов Андрей Адольфович — врач акушер-гинеколог, Международный центр репродуктивной медицины, Санкт-Петербург

akirs@mail.ru

Клебанов Дмитрий Михайлович — генеральный менеджер, сервис-оффис «Корнинг-Костар», Москва

cosmos@orc.ru

Корнилов Николай Валерьевич — врач акушер-гинеколог, АВА-ПЕТЕР, Санкт-Петербург

kornilov@neva.spb.ru

Корсак Владислав Станиславович — руководитель Международного центра репродуктивной медицины, Санкт-Петербург

korsak@bk3298.spb.edu

Литвинов Владимир Валентинович — врач акушер-гинеколог, Центр планирования семьи, Симферополь, Украина

lvv@comd.crimea.ua

Мгалоблишвили Иван Бензинович — врач акушер-гинеколог, Тбилиси, Грузия

vanomg@hotmail.com

Никитин Анатолий Илларионович — директор Балтийского института репродуктивной медицины, Санкт-Петербург

bir@mail.wplus.net

Попов Григорий Дмитриевич — врач акушер-гинеколог, Евроклиник, Москва

ivanchick@hotmail.com

Полумисков Вадим Евгеньевич — врач акушер-гинеколог, заведующий центром ЭКО, Алматы, Казахстан

polumiskov_v@mail.ru

Светлаков Анатолий Васильевич — директор центра ЭКО, Красноярск

ivf@scn.ru

Семенов Андрей Владимирович — врач акушер-гинеколог, Сочи

semenov@globis.ru

Продолжение на с. 86

Роль *Mycoplasma hominis* в мужском бесплодии

В.А. БОЖЕДОМОВ, Л.З. ФАЙЗУЛЛИН, М.А. НИКОЛАЕВА, А.С. ЖДАНОВ, Е.Л. ГОЛУБЕВА,
И.В. КОРОТКОВА, Г.Е. БОЖЕДОМОВА, О.В. ТЕОДОРОВИЧ

Кафедра эндоскопической урологии Российской медицинской академии последипломного образования; Урологический центр Центральной клинической больницы Министерства путей сообщения РФ; Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН

Рассмотрена роль *Mycoplasma hominis* в мужском бесплодии. Представленные данные позволяют рассматривать *M. hominis* как потенциально патогенный микроорганизм, способный индуцировать развитие аутоиммунных реакций против сперматозоидов.

Ключевые слова: мужское бесплодие, *Mycoplasma hominis*, сперматозоиды, антиспермальные антитела.

Mycoplasma hominis — вирусоподобный полиморфный прокариотический микроорганизм, который нередко является обитателем мочеполового тракта человека и может играть определенную роль в его патологии [1, 2]. С 70-х годов прошлого века продолжается дискуссия, может ли *M. hominis* являться причиной развития бесплодия [3, 4]. Потенциальный риск нарушения фертильности обусловлен способностью микоплазм прикрепляться к мембране сперматозоидов [1, 5—7] и таким образом влиять на их подвижность и морфологию *in vitro* и *in vivo* [7—9], а также вызывать перекрестные иммунные реакции между антигенами микроорганизма и сперматозоидов [1, 10—12]. Многие авторы указывали, что микоплазмы можно чаще обнаружить у мужчин из бесплодных пар (4—32%), чем у фертильных [13—20], что дает основание считать данный микроорганизм клинически значимым даже в отсутствие воспалительного процесса. Некоторые считают, что *M. hominis* снижает фертильность [12, 19, 21]. По мнению В.И. Козловой и А.Ф. Пухнер, «...есть все основания для предположения о несомненном этиологическом значении микоплазм... в этиологической структуре воспалительных заболеваний мочеполовых органов» [1]. Но немало авторов ставят под сомнение роль микоплазм в развитии бесплодия, по крайней мере мужского [7, 22—24]. В пользу такой точки зрения свидетельствуют относительно недавно опубликованные данные об отсутствии значимого увеличения содержания в эякуляте провоспалительных цитокинов (интерлейкины-6, -8, ТНФ, интерферон γ) в присутствии микоплазм [25]. По мнению авторов настоящей работы, «...данные строго указывают, что присутствие *M. hominis* в нижнем генитальном тракте у субфертильных мужчин скорее отражает «безмолвную» колонизацию, чем инфекцию» [25]. Кос-

венным подтверждением этого служат сведения об отсутствии значимого клинического эффекта антибактериальной терапии микоплазмоза у субфертильных мужчин [14, 15].

Целью исследования явилось изучение наличия *M. hominis* в репродуктивном тракте мужчин и механизмов снижения качества спермы в случае их наличия.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследованы 1444 мужчины репродуктивного возраста, обратившиеся по поводу бесплодного брака, привычного невынашивания у их жен или профилактически, которым были выполнены тесты на наличие инфекций репродуктивного тракта (ИРТ) и комплексное исследование эякулята. Диагноз «бесплодие» ставили, когда беременность у жен отсутствовала в течение 12 мес при регулярной половой жизни без контрацепции. Фертильную группу составили мужчины, жены которых были беременны на сроке до 12 нед после зачатия в естественном цикле.

Диагностику ИРТ осуществляли по наличию специфической ДНК методом полимеразной цепной реакции с использованием наборов НПФ «Литех» (Москва), для условно-патогенных микроорганизмов — посевом на питательные среды. Комплексный анализ эякулята выполняли в соответствии с рекомендациями руководства ВОЗ [26]. С использованием смешанной антиглобулиновой реакции (*MAR*-тест) [27] вычисляли долю подвижных сперматозоидов, покрытых антителами *IgG* и *IgA* (*MAR%*), методом проточной цитофлюорометрии (ПЦМ) — процент сперматозоидов, покрытых антителами классов *IgG*, *IgA*, *IgM*, и их количество на один сперматозоид [28].

Полученные данные обрабатывали методами вариационной статистики при помощи *t*-крите-

рия Стьюдента и F -критерия Фишера для независимых и парных значений и χ^2 , вычисляли коэффициент корреляции r .

РЕЗУЛЬТАТЫ

M. hominis была обнаружена в мазках из уретры у 185 (12,7%) обследованных мужчин репродуктивного возраста, из них у 90 — одновременно с *Chlamydia trachomatis*, у 124 — с *Ureaplasma urealyticum*. Как единственная *M. hominis* была диагностирована у 31 мужчины.

Из 813 мужчин, обследованных по причине бесплодного брака, *M. hominis* была обнаружена у 106 (13%). В большинстве случаев — у 86 (10,6%) *M. hominis* сочетались с другими возбудителями ИРТ: *C. trachomatis*, *U. urealyticum*, *HSV*, *Trichomonas vaginalis*. Только в 20 случаях при бесплодном браке *M. hominis* была диагностирована как единственный потенциально патогенный микроорганизм.

У 40 фертильных мужчин, жены которых были беременны на сроке до 12 нед или имели спонтанный или медицинский аборт на этом сроке (4 человека не были обследованы на ИРТ), *M. hominis* была обнаружена у 4 (11,8%), причем ни в одном случае как моноинфекция. Это статистически не отличается от группы с бесплодием ($p>0,05$).

Значимая корреляция между наличием *M. hominis* в мочеполовом тракте и продолжитель-

ностью вынужденного бесплодия отсутствует ($r=+0,02$; $p>0,05$). Нет взаимосвязи продолжительности вынужденного бесплодия и перенесенного ранее микоплазмоза ($r=-0,05$).

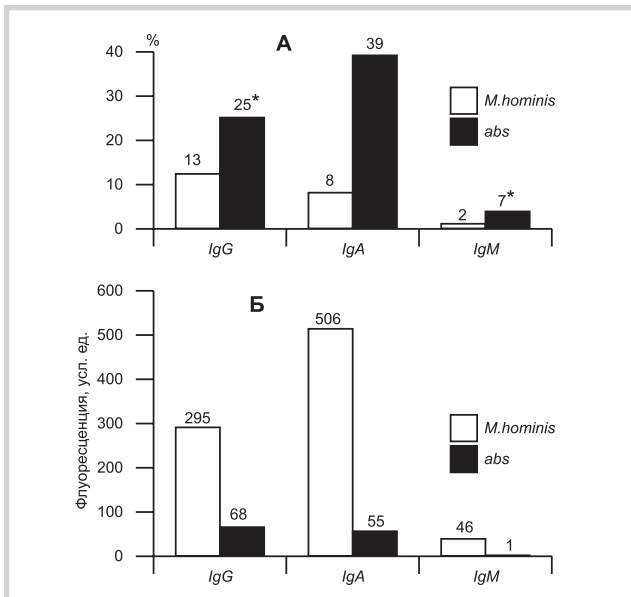
В отсутствие других ИРТ средние показатели спермограммы в группах мужчин из бесплодных пар с наличием *M. hominis* и без таковой статистически не различаются (табл. 1). Нет также различий в частоте встречаемости различных форм патоспермии: олиго-, астено- и тератозооспермии между этими группами.

Отсутствуют значимые различия ($p>0,05$) в частоте аутоиммунных реакций против сперматозоидов: 6 (30%) из 20 мужчин в группе с наличием *M. hominis* имели $MAR\%IgG>50\%$ при 98 (22%) из 443 в группе без *M. hominis*; не различаются и средние по группам значения $MAR\%IgG$ ($p>0,05$). Однако использование метода ПЦМ, позволяющего определять процент не только подвижных, но и неподвижных сперматозоидов, покрытых антителами, а также их количество на каждой клетке (интенсивность свечения), показало определенные различия (см. рисунок). При равном $MAR\%IgG$ в присутствии *M. hominis* процент живых сперматозоидов, покрытых антиспермальными антителами (АСАТ), в 2—5 раз меньше (см. рисунок, А), а количество антител на поверхности сперматозоидов, наоборот, в 4—40 раз больше (см. рисунок Б; $p<0,05-0,01$). Корреляционный анализ подтвердил статистически значимую взаимосвязь наличия *M. hominis* в ге-

Таблица 1. Показатели спермограммы на фоне урогенитальной инфекции *M. hominis*

Параметр	Мужчины из бесплодных пар, $M\pm S$ (min-max)	
	с наличием <i>M. hominis</i>	контрольная группа
Число обследованных	20	443
Концентрация сперматозоидов, млн/мл	83,6 \pm 81,2 (1,5—310,0)	61,1 \pm 59,9 (0,01—505,0)
Олигозооспермия, абс./%	6/30	149/34
Подвижность категории А, %	12,7 \pm 10,0 (0—74)	12,9 \pm 14,7 (0—83)
Подвижность категории В, %	19,7 \pm 13,8 (1—52)	17,7 \pm 13,1 (0—62)
Астенозооспермия, абс./%	16/80	379/85
Патологические формы, %	38,8 \pm 17,3 (13—80)	38,6 \pm 19,1 (7—100)
Тератозооспермия, абс./%	3/15	126/28
Лейкоциты, млн/мл	0,52 \pm 0,22 (0,1—5,0)	0,61 \pm 0,61 (0—40)
Пиоспермия, абс./%	3/15	85/19
Агглютинация, балл	0,29 \pm 0,47 (0—1)	0,24 \pm 0,42 (0—3)
Сперматозоиды с нормальной морфологией и подвижностью, млн	28,4 \pm 26,8 (1,6—347,7)	24,6 \pm 24,5 (0—466,7)
$MAR\ IgG$, %	31,6 \pm 42,8 (0—100)	23,4 \pm 26,2 (0—100)
Иммунное бесплодие, абс./%	6/30	98/22

Примечание. *M. hominis* как моноинфекция, отсутствие в мазках *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma genitalium*, *HSV*, *Trichomonas vaginalis*; наличие сперматозоидов в эякуляте; при вычислении средних проводили выбраковку значений, выходящих за пределы $\pm 2S$.



Данные определения АСАТ на поверхности сперматозоидов методом ПЦМ у мужчин с наличием *M. hominis* и без нее.

А — процент *IgG*, *IgA*, *IgM*-положительных сперматозоидов; Б — количество антител различных классов на поверхности сперматозоидов.

M. hominis как моноинфекция, отсутствие в мазках *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma genitalium*, *HSV*, *Trichomonas vaginalis*; концентрация сперматозоидов в эякуляте не менее 20 млн/мл; *MAR% IgG* в группах с микоплазмозом и без него $85,0 \pm 9,6$ и $85,9 \pm 2,8$ соответственно ($p > 0,05$); при вычислении средних проводили выбраковку значений, выходящих за пределы $\pm 2S$.

Светлые столбики — наличие *M. hominis*; заштрихованные — без таковой. * — достоверные различия между группами до и после лечения по критерию *t* Стьюдента для попарно связанных вариантов ($p < 0,05$).

Таблица 2. Влияние комплексной антибиотикотерапии микоплазмоза на показатели спермограммы мужчин из бесплодных пар (n=19)

Параметр	До лечения ($M \pm S$)	После лечения через 1 мес		
		улучшение (абс./число обследованных)	$M \pm S$	изменение, % ($min-max$)
Концентрация сперматозоидов, млн/мл	$86,1 \pm 117,9$	9/15	$84,2 \pm 102,0$	-2,2 (-75 — +37)
Подвижность А, %	$12,8 \pm 13,7$	11/15	$20,2 \pm 19,6$	+58,4 (-30 — +42)
Подвижность В, %	$21,6 \pm 16,1$	6/15	$15,7 \pm 15,3$	-27,4 (-37 — +40)
Подвижность С, %	$27,2 \pm 14,7$	9/15	$20,5 \pm 8,3^*$	-24,6* (-21 — +11)
Подвижность Д, %	$35,7 \pm 12,8$	10/15	$43,2 \pm 17,6^*$	+21,3* (-16 — +23)
Патологические формы, %	$29,1 \pm 14,8$	10/15	$23,8 \pm 13,4$	-18,0 (-30 — +37)
Патология головки, %	$16,0 \pm 4,8$	10/15	$10,8 \pm 7,2^*$	-32,5* (-18 — +2)
Лейкоциты, млн/мл	$1,23 \pm 2,34$	9/15	$0,39 \pm 0,29$	-68,1 (-7,5 — 0)
Агглютинация, балл	$0,45 \pm 0,66$	9/15	$0,09 \pm 0,58^*$	-80,0* (-1 — 0)
Сперматозоиды с нормальной морфологией и подвижностью, млн	$60,7 \pm 151,1$	10/15	$78,9 \pm 88,8$	+29,9 (-144,2 — +192,7)
<i>MAR IgG</i> , % (для мужчин с иммунным бесплодием)	$64,0 \pm 47,1$	4/6	$51,7 \pm 53,9^*$	-19,3* (-30 — 0)

Примечание. * — достоверные различия с показателями до лечения.

нитальном тракте и количества антител на сперматозоидах: $r = +0,51$ для *IgG* и $r = +0,67$ для *IgA* ($p < 0,001$).

После излечения микоплазмоза в результате комплексной терапии с использованием антибиотиков (фторхинолоны, макролиды, тетрациклины), ферментов и иммуномодуляторов (табл. 2) статистически значимого изменения концентрации, процента прогрессивно подвижных и общего процента морфологически нормальных форм не происходит ($p > 0,05$). Однако на 80% снижается агглютинация сперматозоидов ($p < 0,05$), на 32,5% — доля сперматозоидов с аномальной головкой ($p < 0,05$). Происходит перераспределение сперматозоидов с подвижностью категории С и Д: уменьшение на четверть процента сперматозоидов с непоступательным, в том числе колебательным, движением ($p < 0,05$) сопровождается примерно таким же увеличением доли неподвижных форм ($p < 0,05$).

У пациентов с иммунным бесплодием (см. табл. 2) после излечения микоплазмоза наблюдается статистически значимое снижение процента прогрессивно подвижных сперматозоидов, покрытых АСАТ (-19,3%; $p < 0,05$), и количества антител на сперматозоидах. Это происходит в 2/3 случаев, причем только у мужчин, у которых отсутствует травматический или инфекционный орхит в анамнезе.

ОБСУЖДЕНИЕ

Показана [29] целесообразность использования трех критериев оценки патологического со-

стояния (относительная редкость), проявление болезнью (нарушением функции) и улучшение при лечении. Согласно этим представлениям, *M. hominis* может являться фактором, вызывающим нарушение мужской фертильности.

По нашим данным, *M. hominis* довольно редко встречается у субфертильных мужчин — примерно у 13%, что в целом соответствует данным литературы [13—19]. Отсутствие различий в распространенности по сравнению с фертильными мужчинами в нашем случае нельзя трактовать однозначно, поскольку в относительно малочисленную группу фертильных вошли как мужчины, супруги которых нормально выносили беременность и родили, так и те, кто обратился в клинику по поводу спонтанного аборта и других осложнений беременности у жен. Параллельное обследование жен показало [30], что среди здоровых женщин ($n=51$) *M. hominis* имела у 3,9%, причем всегда как микстинфекция, в то время как среди бесплодных ($n=288$) она встречалась существенно чаще — у 17,4% (у 3,1% как моноинфекция), а при невынашивании ($n=136$) еще чаще — у 19,1% (у 0,9% как моноинфекция).

Результаты антибиотикотерапии мужчин с диагностированной *M. hominis* показали, что излечение сопровождается существенным снижением агглютинации, процента сперматозоидов с патологией головки ($p<0,05$), увеличением в 1,5 раза доли сперматозоидов с активно поступательным движением и снижением на $\frac{2}{3}$ количества лейкоцитов.

Очевидна связь *M. hominis* с наличием АСАТ. Хотя нет статистически значимых различий в частоте иммунного бесплодия в группах с наличием *M. hominis* и без нее (30 и 22% соответственно), веским аргументом в пользу патогенетической роли данного микроорганизма служит обратимость связи *M. hominis* — АСАТ после курса антибиотикотерапии. Характерным для присутствия микоплазм следует считать относительно высокое количество антител на сперматозоидах, оцениваемое по интенсивности флюоресценции, при более низком проценте гамет, покрытых АСАТ.

Принято считать, что одним из механизмов образования АСАТ на фоне инфекций является способность многих бактериальных, вирусных и грибковых организмов прикрепляться к мембране сперматозоидов. “These particles themselves may serve as antigens or haptens, inciting an immune response”, — отмечают в своем обзоре М. Mazumdar и А. Levine [31]. Микоплазмы способны прикрепляться к мембране сперматозоидов [1, 5—7], и описано существование таких перекрестных реакций [1, 10—12]. Очевидно, это объясняет показанную нами зависимость между присут-

ствием *M. hominis* в репродуктивном тракте и наличием антител на поверхности сперматозоидов, а также уменьшение количества АСАТ-позитивных гамет после курса антибиотиков.

В то же время некоторые вопросы требуют специального обсуждения.

Возникновение перекрестных реакций подразумевает, что однажды возникший аутоиммунный процесс способен поддерживаться автоматически даже после исчезновения первичного инфекционного агента, как это имеет место при гломерулонефрите, болезни Рейтера и других аутоиммунных заболеваниях [32]. Следовательно, быстрое и существенное снижение процента АСАТ-позитивных сперматозоидов и количества антител на них отражает исчезновение антител не к каким-то морфофункциональным структурам самих сперматозоидов, а к неким «прилипшим» частичкам на поверхности. Например, к микроорганизмам. Нужно помнить, что все существующие методы выявления АСАТ на сперматозоидах основаны на обнаружении *Fc*-фрагмента иммуноглобулинов на поверхности клетки. Поэтому микроорганизмы, способные адгезироваться к плазматической мембране и против которых имеется гуморальный ответ, могут стать причиной ложноположительных результатов выявления АСАТ. «Ложноположительных», поскольку специфические антимикробные антитела будут интерпретированы как антиспермальные.

С другой стороны, связывание поверхностных антигенов поливалентными антителами, а также связывание поверхностных комплексов антиген—антитело вторыми антителами может приводить к реорганизации иммунных комплексов: на первом этапе к их агрегации и образованию скопленных, называемых пэтчами (от англ. patches — пятна), затем к объединению пэтчей в так называемые кэпы («шапочка» на одном из полюсов клетки) и, наконец, к удалению с поверхности клетки в виде эндо- или экзоцитоза. Этот обычный для многих клеток (лимфоциты, эндотелиоциты и др.) процесс недавно был подтвержден, в том числе и нами, для сперматозоидов человека [33—35]. Возможно, данный процесс является механизмом «самозащиты» сперматозоидов, позволяющим им избегать иммунной атаки как в мужском, так и в женском репродуктивном тракте. Подобная активность процесса сбрасывания комплексов антиген—антитело зависит от многих факторов, в том числе от ригидности плазматической мембраны, а она — от соотношения насыщенных и ненасыщенных жирных кислот в ее составе, что в свою очередь зависит от содержания в семенной плазме активных радикалов. В эякуляте человека свободные радикалы, такие как анион супероксида, перекись водорода, радикал

гидроксиды, продуцируют главным образом лейкоциты, а также незрелые и патологические сперматозоиды [36]. Другой группой веществ, влияющей на ригидность мембраны являются интерфероны [32]. Возможно, воспалительная реакция на присутствие *M. hominis* сопровождается повышением содержания в сперме этих и других провоспалительных веществ, что делает мембрану более «жесткой» и неспособной к экзоцитозу комплексов микроорганизм—антитела. Поскольку микоплазмы прикреплены только к части сперматозоидов, формируется относительно малочисленная популяция малоподвижных гамет с ярким свечением, т.е. покрытых большим количеством антител. Излечение микоплазмоза сопровождается исчезновением таких «АСАТ», за исключением случаев, когда истинно аутоиммунные реакции против сперматозоидов возникли в

результате нарушения целостности гематотестикулярного барьера, например, после травмы мошонки. Роль повреждения гематотестикулярного барьера в развитии иммунного бесплодия была подробно описана нами недавно в ряде публикаций [37].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Окончательное заключение о роли *M. hominis* в нарушении фертильности у мужчин делать преждевременно. До конца не ясны механизмы формирования в присутствии данного микроорганизма антиспермального иммунитета. Но имеющиеся сведения дают основание рассматривать *M. hominis* как потенциально патогенный микроорганизм, способный индуцировать развитие аутоиммунных реакций против сперматозоидов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Козлова В.И., Пухнер А.Ф. Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий: Руководство для врача. М: Авицена, ЮНИТИ 1995; 317.
2. Molecular Biology and Pathogenicity of Mycoplasmas. Ed. Shmuel Razin a. Richard Herrmann. Kluwer Academic Plenum Publishers, New York 2002; 48.
3. Gnarpe H., Friberg J. Mycoplasma and human reproductive failure. I. The occurrence of different Mycoplasmas in couples with reproductive failure. Am J Obstet Gynecol 1972 Nov 15; 114(6): 727—31.
4. Friberg J. Mycoplasmas and ureaplasmas in infertility and abortion. Fertil Steril 1980 Apr; 33(4): 351—9.
5. Fowlkes D.M., Doohar G.B., O'Leary W.M. Evidence by scanning electron microscopy for an association between spermatozoa and T-mycoplasmas in men of infertile marriage. Fertil Steril 1975 Dec; 26(12): 1203—11.
6. Hofstetter A., Schmiel E., Schill W.B. et al. Genital mycoplasma strains as a cause of male infertility. Helv Chir Acta 1978 Jul; 45(3): 329—33.
7. Busolo F., Zanchetta R. The effect of Mycoplasma hominis and Ureaplasma urealyticum on hamster egg in vitro penetration by human spermatozoa. Fertil Steril 1985 Jan; 43(1): 110—4.
8. Grossgebauer K., Hennig A., Hartmann D. Mycoplasma induced damage to sperm head in infertile men. Article in German. Hautarzt 1977 Jun; 28(6): 299—302.
9. Rose B.I., Scott B. Sperm motility, morphology, hyperactivation, and ionophore-induced acrosome reactions after overnight incubation with mycoplasmas. Fertil Steril 1994 Feb; 61(2): 341—8.
10. Witkin S.S., Toth A. Relationship between genital tract infections, sperm antibodies in seminal fluid, and infertility. Fertil Steril 1983 Dec; 40(6): 805—8.
11. Mathur S., Genco P.V., Moller B. et al. Antibodies to microbial, leukocyte and organ antigens. J Reprod Immunol 1985; 8: 4: 353—358.
12. Soffer Y., Ron-El R., Golan A. et al. Male genital mycoplasmas and Chlamydia trachomatis culture: its relationship with accessory gland function, sperm quality, and autoimmunity. Fertil Steril 1990 Feb; 53(2): 331—6.
13. Акунц К.Б., Погосян Г.К., Саакян М.С. Микоплазменная инфекция в бесплодном браке. Акуш и гин 1990; 6: 35—37.
14. Калинина С.Н., Тиктинский О.Л., Михайличенко В.В. Роль сексуально передаваемых инфекций в репродуктивных потерях. Урол и нефрол 1997; 1: 37—39.
15. Harrison R.F., de Louvois J., Blades M. et al. Doxycycline treatment and human infertility. Lancet 1975 Mar 15; 1 (7907): 605—7.
16. Bornman M.S., Mahomed M.F., Boomker D. et al. Microbial flora in semen of infertile African men at Garankuwa hospital. Andrologia 1990 Mar—Apr; 22(2): 118—21.
17. Berclaz G., Hanggi W., Birkhauser M. et al. Chlamydia and mycoplasma infections in men of couples with involuntary sterility. Geburtshilfe Frauenheilkd 1993 Aug; 53(8): 539—42 [Article in German].
18. Samra Z., Soffer Y., Pansky M. Prevalence of genital chlamydia and mycoplasma infection in couples attending a male infertility clinic. Eur J Epidemiol 1994 Feb; 10(1): 69—73.
19. Trum J.W., Pannekoek Y., Spanjaard L. et al. Accurate detection of male subclinical genital tract infection via cervical culture and DNA hybridization assay of the female partner. Int J Androl 2000 Feb; 23(1): 43—5.
20. Rodriguez R., Hernandez R., Fuster F. et al. Genital infection and infertility. Enferm Infec Microbiol Clin 2001 Jun-Jul; 19(6): 261—6.
21. Yang H.Y., Zhou Z.D., Lu H.Y. Serological survey on mycoplasma infection among three populations in Yunnan Province. [Article in Chinese] Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi 1996 Apr; 17(2): 91—4.
22. Gump D.W., Gibson M., Ashikaga T. Lack of association between genital mycoplasmas and infertility. N Engl J Med 1984 Apr 12; 310(15): 937—41.
23. Hellstrom W.J., Schachter J., Sweet R.L. et al. Is there a role for Chlamydia trachomatis and genital mycoplasma in male infertility? Fertil Steril 1987 Aug; 48(2): 337—9.
24. Abdulrazzak A.A., Bakr S.S. Role of mycoplasma in male infertility. East Mediterr Health J 2000 Jan; 6(1): 149—55.
25. Pannekoek Y., Trum J.W., Bleker O.P. et al. Cytokine concentrations in seminal plasma from subfertile men are not indicative of the presence of Ureaplasma urealyticum or Mycoplasma hominis in the lower genital tract. J Med Microbiol 2000 Aug; 49(8): 697—700.

26. WHO laboratory manual for the examination of human sperm and semem-cervical mucus interaction. WHO, 4-th edn.: Cambridge universiti press 1999.
27. Jager S., Kremer J., van Slochteren-Draaisma T. A simple method of screening for antisperm antibodies in the human male. Int J Fertil 1978; 23: 12—21.
28. Nikolaeva M.A., Kulakov V.I., Terekhina L.M. et al. Detection of antisperm antibodies on the surface of living spermatozoa using flow cytometry: preliminary study. Fertil Steril 1993; 59: 639—644.
29. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология: основы доказательной медицины. М: Медиа Сфера 1998; 52.
30. Бурменская О.А. Урогенитальные инфекции у женщин с осложненным акушерско-гинекологическим анамнезом и риск инфицирования плода новорожденного: Дис. ... канд. биол. наук. М 1999; 81.
31. Mazumdar M.D., Levine A.S. Antisperm antibodies: etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment. Fertil Steril 1998; 70: 799—810.
32. Ройт А., Бростов Дж., Мейл Д. Иммунология. Пер. с англ. М: Мир 2000.
33. Cross N.L., Moore S. Regional binding of human anti-sperm antibodies assessed by inderect immunofluorescence. Hum Reprod 1990; 5: 47—51.
34. Nikolaeva M.A., Korotkova I.V., Golubeva E.L., Bozedomov V.A., Sukhikh G.T. Interaction of the live antisperm antibodies-positiv spermatozoa with antibodies to IgG results in appearance of spermatozoa subpopulation without antisperm antibodies on their surfase. Andrology in the Ninties: Modern ART in the 2000“s. Belgium 1998; 60.
35. Nikolaeva M.A., Kulakov V.I., Korotkova I. et al. Antisperm antibodies detection by flow cytometry is affectid by aggregation of antigen-antibody complexes on the surfase of spermatozoa. Hum Reprod 2000; 15: 2545—2553.
36. Aitken R.J., West K.M. Analysis of the relationship between reactive oxxygen species production and leucocyte infiltration-in fraction of human semen separated on Percoll gradients. Int J Androl 1990; 13: 433—451.
37. Божедомов В.А., Лоран О.Б., Сухих Г.Т. Этиология и патогенез мужского аутоиммунного бесплодия. Ч. 1 и 2. Андрология и генитальная хирургия 2001; 1: 72—77, 78—85.

Репродуктологи всех стран — объединяйтесь!

(Продолжение; начало на с. 25, 45, 80)

Смирнова Анна Анатольевна — врач акушер-гинеколог, НЦАГиП РАМН, Москва
a-smirnova@mtu-net.ru

Тишкевич Олег Леонидович — врач акушер-гинеколог, Центр ЭКО, Минск, Беларусь
tishol@tut.by

Тодоров Пламен — эмбриолог, Центр вспомогательной репродукции, София, Болгария
plamen_todorov_bg@yahoo.com

Фишман Яков Григорьевич — врач акушер-гинеколог
yakov@rusmedserv.com
www.rusmedserv.com

Хархаров Арсен Гаджиевич — главный врач Республиканского ЦПСиР, Махачкала
repro@datacom.ru

Хилькевич Людмила Викторовна — врач-эмбриолог, клиника «Москворечье», Москва
hilkevich@usa.net

Циновой Вадим Шавевич — врач Центра репродуктивной медицины, Вологда
tsinovoy@vologda.ru
www.vologda.ru/-tsinovoy

Чечурова Татьяна Николаевна — врач акушер-гинеколог, НЦАГиП РАМН, Москва
t_chechurova@mail.ru

Юзько Александр Михайлович — руководитель Центра репродуктивной медицины Буковинской государственной медицинской академии, Черновцы, Украина
lrm@cv.ukrtel.net



Герои нашей профессии

Заключение после лапароскопии: “Подозрение на непроходимость маточных труб”

На этот раз герои — пациентки

Пациентка кидает на стол толстую папку с анализами.

— Я сама продавец и прекрасно вижу, когда меня разводят на деньги, будь-то автомобили или анализы на инфекции.

Консультация длится больше часа.

— Так. Я, возможно, приду к вам лечиться. Но не сразу. Сначала я должна понять от кого мне рожать.

Кстати, может быть, чтобы зря время не терять, мне повторить анализы на инфекции?

FERTILITY AND STERILITY 2003; 12

*Перевод С. Яковенко***ФЛЮКТУАЦИИ ЭКСПРЕССИИ 6С-КИНА
В ЭНДОМЕТРИИ В ЗАВИСИМОСТИ
ОТ ФАЗЫ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА***Takeshi Nakayama и соавт.*

Концентрация 6С-кина низкая в пролиферативную фазу, повышается в секреторную фазу и умеренно положительно коррелирует с содержанием НК-клеток в эндометрии. Предполагается, что 6С-кин является потенциальным хемоаттрактантом для НК-клеток эндометрия. (1461-5)

**УРОВЕНЬ ИНГИБИНА А И ИНГИБИНА ПРО- α C
НА РАННИХ СРОКАХ БЕРЕМЕННОСТИ И ИХ РОЛЬ
В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ИСХОДА БЕРЕМЕННОСТИ
У ПАЦИЕНТОК С ПРИВЫЧНЫМ НЕВЫНАШИВАНИЕМ***Majedah Al-Azemi и соавт.*

Перспективно у 36 пациенток с привычным невынашиванием определяли зависимость между исходом беременности и содержанием в сыворотке крови ингибина А, ХГ, ингибина про- α C на сроках 6, 8, 10, 12 недель гестации. Сравнение проводили с показателями здоровых женщин в аналогичные сроки беременности, у которых беременность прогрессировала до 20 нед и далее. Выявлены значительные различия в уровнях ингибина А у пациенток с привычным невынашиванием на 8-й, 10-й и 12-й неделях и в содержании ХГ на 10-й неделе беременности по сравнению с контрольной группой. Уровни ингибина про- α C у пациенток обеих групп не различались на всем протяжении беременности. Уровень ингибина А является маркером прогрессирования беременности, его низкие значения на ранних сроках свидетельствуют об угрозе прерывания. Его опеределенные сразу после установления факта наступления беременности дает возможность прогнозировать ее исход. (1473-9)

**НЕСЕЛЕКТИВНЫЙ ПЕРЕНОС 3-ДНЕВНЫХ
ЭМБРИОНОВ В ЦИКЛАХ ЭКО С НИЗКИМ ВЫХОДОМ
ЭМБРИОНОВ***Fu-Tsai Kung и соавт.*

В проспективном исследовании оценивали имплантационный потенциал эмбрионов из когорты с малым выходом эмбрионов, а также влияние клинических особенностей пациенток и качества эмбрионов (embryo score — ES) на частоту наступления беременности в ВРТ циклах без криоконсервации. Из 863 циклов 280 были с низким выходом числа эмбрионов. Показано, что если на 3-й день после пункции эмбрионов не более 3, то эти эм-

брионы обладают низким имплантационным потенциалом, независимо от возраста пациенток, уровня E_2 , числа перенесенных эмбрионов и метода фертилизации. Сделан вывод, что кумулятивная ES, характеризующая качество эмбрионов, может служить прогностическим фактором наступления беременности. (1364-70)

**РАНЖИРОВАННАЯ СИСТЕМА ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА
ЭМБРИОНОВ ДАЕТ БОЛЕЕ ЭФФЕКТИВНЫЙ ПРОГНОЗ
НАСТУПЛЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ, ЧЕМ ОЦЕНКА КАЧЕСТВА
ЭМБРИОНОВ ТОЛЬКО НА 3-Й ДЕНЬ РАЗВИТИЯ,
И ПОЗВОЛЯЕТ ДОСТИЧЬ РАВНОГО РЕЗУЛЬТАТА
ПРИ ПЕРЕНОСЕ БЛАСТОЦИСТ И ТРЕХДНЕВНЫХ ЭМБРИОНОВ***Jeffrey D. Fisch и соавт., США*

Качество эмбрионов оценивали ежедневно, описывая баллами степень фрагментации, наличие ядрышек, их расположение относительно оси пронуклеусов, раннее дробление и симметричность бластомеров. Частота наступления беременности при переносе эмбрионов, качество которых оценивали подобным образом, была выше (36%), чем при оценке качества эмбриона только на 3-й день развития (27%). Исход ЭКО с использованием ранжированной оценки эмбрионов был одинаковым при переносе бластоцист и трехдневных эмбрионов. Другими словами, при использовании ранжированной оценки эмбрионов отпадает необходимость в увеличении продолжительности культивирования. (1352-8)

**ВЛИЯНИЕ ВОЗРАСТА МУЖЧИН НА РАЗРЫВЫ
ДВОЙНОЙ НИТИ ДНК И АПОПТОЗ
В СПЕРМАТОЗОИДАХ***Narenda P. Singh и соавт., США*

У 66 мужчин в возрасте от 20 до 57 лет исследовали наличие разрывов двойной нити ДНК сперматозоидов методом микрогель-электрофореза, а также степень апоптоза сперматозоидов методом диффузии ДНК. Наблюдали прямую корреляцию возраста мужчин и процентного содержания сперматозоидов с высоким повреждением ДНК (0-83%) и обратную корреляцию возраста с процентом апоптоза сперматозоидов (0,3-23%). (1420-30)

**ОЦЕНКА ПОВРЕЖДЕНИЙ ЯДЕРНОЙ ДНК
В СПЕРМАТОЗОИДАХ БЕСПЛОДНЫХ МУЖЧИН
С ВАРИКОЦЕЛЕ***Ramadan A. Saleh и соавт., США*

В проспективном контролируемом исследовании показано, что повышение уровня повреждений ДНК

в сперматозоидах бесплодных мужчин с варикоцеле, по-видимому, связано с высоким уровнем окислительного стресса спермы. (1431—6)

ПАТОЛОГИЯ ПОЛОСТИ МАТКИ, ОБНАРУЖЕННАЯ ПРИ ГИСТЕРОСКОПИИ У ПАЦИЕНТОК С МНОГОКРАТНЫМИ ПОПЫТКАМИ ЭКО

Flavio G. Oliveira и соавт., Бразилия

Обследованы 55 пациенток с отсутствием патологии по данным ГСГ, УЗИ и двумя безуспешными попытками переноса не менее 2 эмбрионов хорошего качества. Патологические находки в полости матки выявлены и ликвидированы во время гистероскопии у 45% пациентов. Всем 55 пациенткам провели третью попытку ЭКО. Частота наступления беременности и частота имплантации были значительно выше у пациенток оперативной гистероскопии (50 и 19% соответственно), чем у тех, у кого во время гистероскопии патология эндометрия не обнаружена (20 и 5,5% соответственно). Рекомендуются обязательно выполнять гистероскопию всем пациенткам при неудачном исходе повторных попыток ЭКО. (1371—5)

ВЛИЯНИЕ МИФЕПРИСТОНА НА ЭКСПРЕССИЮ СИНТАЗЫ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО ОКСИДА АЗОТА (СЭОА) В ЭНДОМЕТРИИ В ПЕРИОД ИМПЛАНТАЦИИ

Xiaoxi Sun и соавт., Швеция

Проспективно исследовано действие антипрогестина мифепристона на экспрессию СЭОА в эндометрии в фазу имплантации. Назначение мифепристона значительно уменьшило экспрессию СЭОА в железистом эпителии эндометрия при отсутствии сходного эффекта в эндотелии. (1454—60)

ДЛИТЕЛЬНЫЙ ПРИЕМ PER OS НИЗКИХ ДОЗ ДЕГИДРОЭПИАНДРОСТЕРОНА (ДГЭА) МОДУЛИРУЕТ ЭНДОКРИННЫЙ ПРОФИЛЬ И СИНТЕЗ НЕЙРОАКТИВНЫХ СТЕРОИДОВ У ЖЕНЩИН В РАННЕЙ И ПОЗДНЕЙ МЕНОПАУЗЕ

Alessandro D. Genazzani и соавт., Италия

Оценили влияние 25 мг ежедневно назначаемого ДГЭА на гормональный профиль у женщин в ранней и поздней менопаузе. Исследовали уровни всех андрогенных фракций, эстрогена, эстрадиола, прогестерона, гонадотропинов, инсулиноподобных факторов роста до лечения и через 3, 6, 9, 12 мес. Показано увеличение концентрации всех стероидов-метаболитов ДГЭА и значительное снижение концентрации обоих гонадотропинов, то есть положительное влияние ДГЭА на гормональный профиль женщин в постменопаузе. Отмечено уменьшение климактерических симптомов подобно традиционной заместительной гормональной терапии. Толщина эндометрия в течение всего периода исследования не менялась. (1495—1501)

СОЧЕТАНИЕ СКРЫТОЙ ВИРИЛИЗУЮЩЕЙ СТЕРОИДСЕКРЕТИРУЮЩЕЙ ОПУХОЛИ ЯИЧНИКА И КОРТИЗОЛ-СЕКРЕТИРУЮЩЕЙ АДЕНОМЫ НАДПОЧЕЧНИКА У 49-ЛЕТНЕЙ ЖЕНЩИНЫ С ВЫРАЖЕННОЙ ГИПЕРАНДРОГЕНИЕЙ (ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ)

J. Gorgojo и соавт., Испания

У 49-летней женщины после оперативного лечения аденомы надпочечника отмечено снижение сывороточного кортизола, однако уровень Т оставался на «опухолевом» уровне (3,04 нг/мл). Избирательная катетеризация яичниковых вен позволила выявить градиент концентрации Т в правом яичнике, что явилось свидетельством опухоли яичника. После двусторонней аднексэктомии был подтвержден диагноз микроскопически малой опухоли яичника. В последующем у пациентки отмечена нормализация уровня Т и значительное уменьшение гирсутизма. Этот случай доказывает необходимость тщательного предоперационного обследования пациентов с гиперандрогенией, поскольку возможно сочетание аденомы надпочечника с вирилизирующей опухолью яичника. (1504—7)

ПЕРЕНОС ЭМБРИОНОВ НА 5-Й ДЕНЬ РАЗВИТИЯ ПРИВОДИТ К СНИЖЕНИЮ НАЧАЛЬНОГО УРОВНЯ β -ХГ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

Xingqi Zhang и соавт., США

В ретроспективном исследовании сравнивали уровни сывороточного β -ХГ на 13-й и 15-й дни после переноса эмбрионов 3-дневного и 5-дневного развития *in vitro*. Первоначальный уровень сывороточного β -ХГ при беременностях, наступивших после переноса эмбрионов на 5-й день развития, был ниже, чем при беременностях, наступивших после переноса эмбрионов на 3-й день развития. Предполагают, что дополнительные 2 дня культивирования эмбрионов *in vitro* неблагоприятно влияют на развитие или имплантацию эмбрионов. (1359—63)

ЗНАЧЕНИЕ УРОВНЕЙ мРНК КОННЕКСИНА-37, КОННЕКСИНА-43 И КОННЕКСИНА-45 В ЛЮТЕИНИЗИРОВАННЫХ КЛЕТКАХ ГРАНУЛЕЗЫ Фолликулов ПРИ КОНТРОЛИРУЕМОЙ ГИПЕРСТИМУЛЯЦИИ

Meng-Yin Tsai и соавт., Тайвань

Методом ПЦР определяли уровни мРНК коннексинов в лютеинизированных клетках гранулезы, полученных после проведения контролируемой гиперстимуляции яичников у 91 женщины. Оценили корреляцию между величиной фолликулов, уровнем экспрессии мРНК коннексинов и выходом ооцитов. Концентрация мРНК коннексинов была низкой в фолликулах объемом >5,5 мл. Конц. коннексина-43 оказалась высокой в фолликулах с хорошим выходом ооцитов. Авторы считают, что уровень экспрессии мРНК коннексинов в клетках гранулезы наряду с величиной фолликулов может служить маркером прогноза выхода ооцитов. (1437—43)

СРАВНЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ЛЕТРОЗОЛА И КЛОМИФЕНЦИТРАТА НА СОЗРЕВАНИЕ Фолликулов, Эндометрий и УРОВЕНЬ ГОРМОНОВ у КРЫС*Tulay Kilic-Okman и соавт., Турция*

Десяти половозрелым крысам самкам вводили летрозол в дозе 5 мг/кг массы тела ежедневно, десяти — кломифенцитрат по 100 мг/кг ежедневно, и десяти — физиологический раствор по 2 мл/с. Через 2 дня оценивали число зрелых фолликулов, толщину эндометрия и уровень E_2 , ФСГ, ЛГ и Т в сыворотке крови. Показано, что летрозол и кломифенцитрат одинаково влияют на созревание фолликулов у крыс. (1330—2)

ВОЗМОЖНОСТИ КОНСЕРВАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ МОЛОДЫХ ЖЕНЩИН С АТИПИЧНОЙ ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ИЛИ АДЕНОКАРЦИНОМОЙ ЭНДОМЕТРИЯ*Pascale Jadoul и соавт., Бельгия*

На материале 70 литературных источников и собственных исследований, показано, что консервативное лечение (прогестинами, агонистами-ГнРГ и др.) может быть альтернативой радикальной гистерэктомии при лечении молодых женщин с хорошо дифференцированной аденокарциномой эндометрия при условии постоянного контроля. (1315—24)

ТЕРАПИЯ РЕКОМБИНАНТНЫМ ЧЕЛОВЕЧЕСКИМ Фолликулостимулирующим ГОРМОНОМ ПАЦИЕНТОВ С ИДИОПАТИЧЕСКОЙ Олигоастенотератозооспермией ПЕРЕД ПРОВЕДЕНИЕМ ИКСИ*Ettore Caroppo и соавт., Италия*

В проспективном исследовании показано, что введение рекомбинантного человеческого ФСГ пациентам с олигозооспермией по 150 МЕ 3 раза в неделю в течение 3 мес может быть полезным при их подготовке к ИКСИ, возможно, за счет влияния на паракринную активность тестикул. (1398—1403)

КАРИОТИП И МИТОХОНДРИАЛЬНАЯ ДНК БЛАСТОЦИСТ, ПОЛУЧЕННЫХ ПУТЕМ МЕЖВИДОВОГО ПЕРЕНОСА ЯДЕР ФИБРОБЛАСТОВ ПУПОВИНЫ ЧЕЛОВЕКА В ЭНУКЛЕИРОВАННЫЕ ЯЙЩЕКЛЕТКИ КОРОВЫ*Kyung H. Chang и соавт., Южная Корея*

Описана технология получения эмбрионов путем межвидового переноса ядер клеток человека в энуклеированные яйцеклетки коровы. В качестве доноров ядер использовали криоконсервированные фибробласты пуповин, полученных после естественных родов у 5 женщин. На эффективность переноса ядер в значительной степени влияли серия фибробластов и вариации методики электрослияния клеток. При использовании импульсов электрического поля напряженностью 2,1 кВ/см и длительностью 20 микросекунд получен наилучший результат электрослияния (30—56%) и дробления (36%). Выход эмбрионов составил 4—9%. Кариотипированием установлено, что только 56% эмбрионов имели хромосомы человека, а ПЦР анализ показал, что до стадии 16-клеток межвидовые эмбрионы имеют смешанную митохондриальную ДНК

(мтДНК), в то время как после стадии морулы они полностью теряют мтДНК человека и имеют только мтДНК коровы. (1380—7)

ВИЗУАЛИЗАЦИЯ АТИПИЧНОГО ХЭТЧИНГА БЛАСТОЦИСТЫ ЧЕЛОВЕКА *IN VITRO* С ОБРАЗОВАНИЕМ ДВУХ ИДЕНТИЧНЫХ ЭМБРИОНОВ*V. Beger и соавт., США*

Описан случай атипичного хэтчинга бластоцисты человека *in vitro*. Разделение бластоцисты на два эмбриона произошло после завершения хэтчинга. На 5-й день развития при незавершенном хэтчинге 2 популяции трофобластов имели общую внутриклеточную массу. В этот же день хэтчинг завершился, однако 2 бластоцисты были связаны вместе. Связанные бластоцисты имели одинаковый размер, видимые трофектодерму и внутриклеточную массу. На 6-й день развития бластоцисты разделились полностью. (1502—3)

КОРРЕЛЯЦИЯ МЕЖДУ ПАРАМЕТРАМИ СТРУКТУРЫ ХРОМАТИНА СПЕРМАТОЗОИДОВ И ИХ ПОДВИЖНОСТЬЮ*A. Giwerkman и соавт., Италия и Дания*

В перекрестном проспективном исследовании в 2 группах мужчин определяли параметры структуры хроматина сперматозоидов (СХС): индекс фрагментации ДНК и окрашиваемость ДНК. Подвижность сперматозоидов определяли визуально и с помощью компьютерного анализа. Выявлена умеренная статистически значимая негативная корреляция между параметрами СХС сперматозоидов и их подвижностью. Сделано предположение, что параметры СХС и подвижность спермы являются относительно независимыми факторами прогноза мужского бесплодия. (1404—12)

ЧАСТОТА НАСТУПЛЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ ПОСЛЕ ИКСИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МОРФОЛОГИИ ЯДЕР В КАЧЕСТВЕ КРИТЕРИЯ ДЛЯ ОТБОРА СПЕРМАТОЗОИДОВ ВЫШЕ, ЧЕМ ПОСЛЕ ОБЫЧНОГО ИКСИ*V. Bartoov и соавт., Израиль*

В сравнительном проспективном исследовании 62 парам пациентов с 2 и более неудачными попытками ИКСИ была проведена процедура ИКСИ отобранными сперматозоидами с морфологически нормальным ядром. Частота наступления беременности после модифицированного ИКСИ (66%) была значительно выше, чем после обычного (30%). (1413—9)

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ЧИСЛОМ ООЦИТОВ, ПОЛУЧЕННЫХ ПРИ ПУНКЦИИ Фолликулов, ЧАСТОТОЙ ОПЛОДОТВОРЕНИЯ И ЧАСТОТОЙ НАСТУПЛЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ В ЦИКЛАХ ВРТ/ИКСИ*N. Melie и соавт., Нигерия*

В ретроспективном исследовании показано, что наиболее высокая частота наступления беременности наблюдается при получении во время пункции

от 6 до 10 ооцитов и переносе не более 3 дробящихся эмбрионов.

ФАКТОРЫ РИСКА И КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПОВТОРНОЙ ЭКТОПИЧЕСКОЙ БЕРЕМЕННОСТИ: СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Samantha Butts и соавт., США

Сравнили анамнестические данные и клинические симптомы эктопической беременности (ЭБ) у 306 пациенток с первичной ЭБ и 61 пациентки с повторной ЭБ. Показали, что риск повторных ЭБ повышен при наличии в анамнезе хирургических вмешательств, спонтанных выкидышей, рождения живого ребенка, но не после заболеваний гонореей и хламидиозом, воспалительных процессов в области малого таза, кесарева сечения или прерывания беременности. У пациенток с повторной ЭБ начальный уровень ХГ был несколько выше. УЗИ в обеих группах были неинформативны при первых проявлениях ЭБ. Кровотечение как первый признак ЭБ встречалось реже при повторной ЭБ, в то время как боли были одинаково частой

жалобой в обеих группах. Считают, что профилактика повторной ЭБ маловероятна, т.к. повлиять можно лишь на небольшое число факторов риска. (1340—4)

ЛАПАРОСКОПИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА ПРИ НЕУДАЧНОЙ ПОПЫТКЕ ДОСТИЖЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ ПОСЛЕ ИНДУКЦИИ ОВУЛЯЦИИ КЛОМИФЕНЦИТРАТОМ

Frank Ochoa Capelo и соавт., США

Лапароскопия выполнена 92 пациенткам с проходимыми по данным ГСГ трубами после 4 неудачных попыток индукции овуляции. У 32 выявлен эндометриоз III—IV стадии, эндометриома, спаечный процесс в малом тазу и/или патология труб. Еще у 27 пациенток имелся эндометриоз I—II стадии и только у 30 не было никакой патологии. Косвенными признаками неблагоприятия в малом тазу были диспареуния и неиспользование в прошлом контрацепции. Патология найдена у 40% женщин, имевших эти признаки, и только у 12,5% женщин, не имевших их. Однако 91,3% женщин имели хотя бы один из этих признаков. (1450—3)

Для тех, кто увлекается диетами

Это заключительная стадия исследования о реальной связи между питанием и здоровьем.

1. Японцы едят очень мало жиров и гораздо реже страдают болезнями сердца, чем американцы.
2. Мексиканцы едят очень жирную пищу и страдают от заболеваний сердца гораздо реже, чем американцы.
3. Африканцы пьют очень мало красного вина и страдают сердечными заболеваниями реже, чем американцы.
4. Итальянцы пьют очень много красного вина и болеют сердечными болезнями гораздо реже, чем американцы.
5. Немцы пьют очень много пива и едят очень много жирных сосисок и страдают от заболеваний сердца гораздо реже, чем американцы.

Вывод: ешьте и пейте все, что вы любите. Судя по всему, английский язык — это то, что убивает вас.



HUMAN REPRODUCTION 2003; 12

Перевод Н. Зыряевой

ЕСТЬ ЛИ БУДУЩЕЕ У ИНДУКЦИИ ОВУЛЯЦИИ В ЭРУ ВРТ?*E.J.P. van Santbrink, B.C.J.M. Fauser, Нидерланды*

Обсуждается использование индукции овуляции у женщин при нормогонадотропной ановуляции (WHO II), включая СПКЯ. Алгоритм лечения, включающий индукцию овуляции кломифенцитратом и затем ФСГ, может обеспечить суммарную частоту рождения одного ребенка, равную 71%. Возрастает использование веществ, повышающих чувствительность к инсулину, и ингибиторов ароматаз. Индивидуальный выбор схемы индукции овуляции позволит улучшить результаты лечения и снизить частоту осложнений. Необходимо проводить больше исследований в этом направлении, а не направлять таких пациенток преждевременно на ЭКО. (2499—502)

РЕАКТИВНЫЕ ВИДЫ КИСЛОРОДА (РВК) И ФОРМИРОВАНИЕ СПАЕК. КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ОБРАЗОВАНИЯ СПАЕК*M. Binda, C. Molinas, P. Koninckx, Бельгия*

РВК продуцируются в гипероксическом окружении и в процессе ишемии/реперфузии. Активность РВК может возрастать посредством увеличения продукции самих РВК и посредством снижения активности агентов антиоксидантной системы. Роль РВК в процессе спайкообразования показана на примере нескольких моделей животных, когда введение агентов антиоксидантной системы уменьшает образование спаек. Активность РВК возрастает и при лапаротомии и при лапароскопии. При лапароскопии пневмоперитонеум создает ишемию во время инсуффляции и реперфузию при десуффляции. При лапаротомии парциальное давление кислорода в окружающей среде ($pO_2 = 150$ мм рт. ст.) намного выше, чем внутриклеточное ($pO_2 = 5-40$ мм рт. ст.). Цель обсуждения — открыть дискуссию о значении активности РВК в формировании спаек и профилактике спайкообразования. (2503—7)

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ РИСКИ ПРИ ВРТ: ЭПИГЕНЕТИКА, ИМПРИНТИНГ, ВРТ И АЙСБЕРГИ?*E. Maher, M. Afnan, C. Barratt, Великобритания*

Серия клинических случаев и небольшие исследования показали, что использование ВРТ может быть связано с повышенным риском нарушений импринтинга, таких как синдром Beckwith—Wiedemann и синдром Angelman. В данной статье обсуждается, что, хотя подобные нарушения импринтинга являются, вероятно, редкими осложнениями ВРТ, эпигенетические ошибки могут объяснить более широкий спектр связанных с ВРТ осложнений, чем известно на сегодняшний день. Эти вопросы должны быть приоритетными в исследованиях на когортах детей после ВРТ. (2508—11)

КРИЗИС ДЛЯ МЕНОПАУЗЫ ПОСЛЕ ИССЛЕДОВАНИЯ “ИНИЦИАТИВА ЗДОРОВЬЯ ЖЕНЩИН”? ТОЧКА ЗРЕНИЯ НА ОСНОВАНИИ ЛИЧНОГО КЛИНИЧЕСКОГО ОПЫТА*M. Neves-e-Castro, Португалия*

Терапия женщин в менопаузе должна включать нелекарственные методы, негормональные фармакологические и гормональные препараты. Цель настоящего сообщения — во-первых, обратить внимание практикующих врачей на тот факт, что в исследовании WHI и исследование “Сердце и Эстроген/Прогестин Заместительная терапия” (HERS) включены женщины, намного более старшего возраста, чем женщины возраста ранней постменопаузы, которым назначают заместительную гормональную терапию симптоматически. Во-вторых, следует подчеркнуть, что врачи должны не только лечить женщин с симптомами, но и проводить профилактику заболеваний, преобладающих в возрасте старше 60 лет. При отсутствии противопоказаний сначала возможно безопасное применение гормонов, в более старшем возрасте предпочтительны немедикаментозные методы и негормональные препараты. (2512—8)

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ МАСТОЦИТОВ И СПЕРМАТОЗОИДОВ: ДОКАЗАТЕЛЬСТВО УЧАСТИЯ ТРИПТАЗЫ И АКТИВИРУЕМЫХ ПРОТЕИНАЗОЙ РЕЦЕПТОРОВ В РЕГУЛЯЦИИ ПОДВИЖНОСТИ СПЕРМАТОЗОИДОВ*S. Weidinger и соавт., Германия*

Представленные наблюдения показывают, что, возможно, триптаза напрямую взаимодействует со сперматозоидами человека во время их продвижения по генитальному тракту женщины. Активируемый протеиназой рецептор 2 выявлен на мембранах акросомальной и промежуточной областях сперматозоида человека. Установлено, что воздействие рекомбинантной триптазы человека на сперматозоиды снижает их подвижность в зависимости от дозы и времени. Триптазопозитивные мастоциты генитального тракта и их продукты могут быть пока еще нераспознанными факторами, определяющими фертильность/бесплодие у человека. (2519—24)

ОТСУТСТВИЕ СВЯЗИ МЕЖДУ ВОЗДЕЙСТВИЕМ ПОЛИХЛОРИРОВАННЫХ БИФЕНИЛОВ И p,p' -ДДЭ ИЗ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ И ПОВРЕЖДЕНИЕМ ДНК СПЕРМАТОЗОИДОВ ЧЕЛОВЕКА*R. Hauser и соавт., США*

Не выявлено связи между уровнем хлорированных органических соединений (полихлорированные бифенилы, гексахлорбензен, дихлородифенил трихлорэтан и дихлородифенил дихлорэтан — наиболее стабильный продукт распада дихлородифенил трихлорэтана) у взрослого человека и повреждением ДНК спер-

матозоидов, определенным с помощью исследования нейтрального электрофореза в микрогеле. (2525—33)

ЭКСТРАКЦИЯ СПЕРМАТОЗОИДОВ ИЗ ЯИЧКА У МУЖЧИН С АЗОСПЕРМИЕЙ, КОТОРЫМ БЫЛА ПРОВЕДЕНА БИЛАТЕРАЛЬНАЯ ОРХИДОПЕКСИЯ

L. Negri и соавт., Италия

TESE было проведено у 107 пациентов с предполагаемой необструктивной азооспермией (НОА), 30 (28%) мужчинам в анамнезе была произведена билатеральная орхидопексия по поводу крипторхизма. Наличие в анамнезе билатеральной орхидопексии у пациентов с предполагаемой НОА позитивно коррелирует с шансом получения тестикулярных сперматозоидов. Несмотря на то что билатеральный крипторхизм обычно предполагает тестикулярную секреторную дисфункцию, *TESE* позволяет получить большое количество сперматозоидов почти в 40% случаев. Наши данные предполагают наличие врожденных или приобретенных аномалий семенных протоков у мужчин с азооспермией, которым была произведена орхидопексия. (2534—9)

ТРОМБОЭЛАСТОГРАФИЯ, СОСТОЯНИЕ ГЕМОСТАЗА И ПРИВЫЧНОЕ НЕВЫНАШИВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ

R. Rai и соавт., Великобритания

Тромбоэластография позволяет выделить группу женщин с привычным невынашиванием беременности по протромботическому статусу вне беременности. Женщины с подобным статусом составляют группу повышенного риска по невынашиванию предстоящих беременностей при отсутствии лечения. (2540—3)

ГЛИКОЗАМИНОГЛИКАНЫ И ПРОТЕОГЛИКАНЫ В КОЖЕ АНЕУПЛОИДНЫХ ПЛОДОВ С ПОВЫШЕННОЙ ПРОЗРАЧНОСТЬЮ ШЕЙНОЙ СКЛАДКИ

C. von Kaisenberg и соавт., Германия—Великобритания

Содержание протеогликанов хондроитин-6-сульфата и хондроитин-4-сульфата повышено у плодов при синдроме Тернера, экспрессия бигликана снижена по сравнению с нормой, в то время как декорина — нет (ген расположен на хромосоме 12). Не выявлено аномального распределения гликозаминогликанов дерматана, гепарана и кератана сульфата при трисомиях 21, 18, 13-й хромосом или синдроме Тернера при сравнении с нормой. Отсутствие второй X-хромосомы в случае синдрома Тернера обуславливает нарушенную экспрессию бигликана (ген расположен на X-хромосоме). Аномальное количество гликозаминогликанов и протеогликанов, вероятно, обуславливает повышенную прозрачность шейной складки у плодов 11—14 нед с хромосомными аномалиями. (2544—61)

БЛАГОПОЛУЧНЫЙ ИСХОД БЕРЕМЕННОСТИ ПОСЛЕ 19 ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНЫХ ВЫКИДЫШЕЙ: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

S. Quenby и соавт., Великобритания

Описан случай выявления у пациентки избыточного количества клеток естественных киллеров в эндо-

метрии. Перед наступлением беременности она получила преднизолон и родила живого ребенка. (2562—4)

АНОМАЛЬНЫЕ ПО ХРОМОСОМНОМУ НАБОРУ КЛЕТКИ НЕ СЕЛЕКЦИОНИРУЮТСЯ ДЛЯ ЭКСТРАЭМБРИОНАЛЬНЫХ СТРУКТУР ПРЕИМПЛАНТАЦИОННОГО ЭМБРИОНА ЧЕЛОВЕКА НА СТАДИИ БЛАСТОЦИСТЫ

J. Derhaag и соавт., Нидерланды

Показано, что аномальные по хромосомному набору клетки не сегрегируются преимущественно в экстраэмбриональном компартменте преимплантационного эмбриона человека на стадии бластоцисты. Следовательно, другие механизмы должны быть ответственны за отсутствие аномальных по хромосомному набору клеток в самом эмбрионе на более поздних стадиях развития. Одним из возможных механизмов может быть элиминация аномальных по хромосомному набору клеток посредством активации избирательной гибели клеток. (2565—74)

АНАЛИЗ FISH НА ХРОМОСОМЫ 13, 16, 18, 21, 22, X И Y ВО ВСЕХ БЛАСТОМЕРАХ ПРЕЭМБРИОНОВ ПОСЛЕ ЭКО 144 РАНДОМИЗИРОВАННО ВЫБРАННЫХ ДОНАЦИОННЫХ ООЦИТОВ ЧЕЛОВЕКА И ВЛИЯНИЕ НА МОРФОЛОГИЮ ПРЕЭМБРИОНА

S. Ziebe и соавт., Дания—Швеция

Полученные данные демонстрируют высокую степень генетической гетерогенности в рандомизированно выбранном пуле донорских преэмбрионов после проведения ЭКО. Обнаружено, что однородность размеров бластомеров, степень фрагментации и кинетика дробления отражают цитогенетический статус преэмбрионов и поэтому важны для селекции преэмбрионов. (2575—81)

ПРОСТАЦИКЛИН ПОВЫШАЕТ ХЭТЧИНГ ЭМБРИОНОВ, НО НЕ ПОДВИЖНОСТЬ СПЕРМАТОЗОИДОВ

J.-C. Huang и соавт., США

Простаглицин — простаглицин I_2 повышает хэтчинг эмбрионов мышей, но не влияет на подвижность сперматозоидов человека. (2582—9)

РАННИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ МИОМЭКТОМИИ ПУТЕМ ЛАПАРОТОМИИ (ЛТ), МИНИЛАПАРОТОМИИ (МЛТ) И МИНИЛАПАРОТОМИИ С ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ АССИСТЕНЦИЕЙ (МЛТ-ЛА). РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ПРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

A. Cagnacci и соавт., Италия

Сравнили результаты миомэктомии в течение первых 7 дней после операции путем ЛТ, МЛТ и МЛТ-ЛА. В рассмотренных случаях миомэктомия путем МЛТ-ЛА имеет некоторые преимущества по сравнению с ЛТ и в меньшей степени по сравнению с МЛТ. (2590—4)

ЖЕНЩИНЫ С ЭНДОМЕТРИОЗОМ ИМЕЮТ ПОВЫШЕННЫЙ УРОВЕНЬ ПЛАЦЕНТАРНОГО ФАКТОРА РОСТА (ПФР) В ПЕРИТОНЕАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ ПО СРАВНЕНИЮ С ЖЕНЩИНАМИ С ЦИСТАДЕНОМАМИ

N. Suzumori и соавт., Япония

Исследование показывает, что продукция ПФР зависит от циклических изменений продукции стерои-

дов яичника и может иметь значение в патогенезе эндометриоза, особенно при наличии красных очагов, посредством содействия неоваскуляризации. (2595—8)

МИНИМАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ ПРИ ИШЕМИИ ПРИДАТКОВ ВСЛЕДСТВИЕ ПЕРЕКРУТА МОЖЕТ СОХРАНИТЬ ФУНКЦИЮ ЯИЧНИКА

G. Oelsner и соавт., Израиль

Деторзия с сохранением придатков — терапия выбора при ишемии придатков вследствие перекрута и предпочтительно ее выполнение путем лапароскопии. (2599—602)

ГИСТОХИМИЧЕСКОЕ И ТЕРМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЯ *IN VITRO* И *IN VIVO* ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ СИСТЕМЫ ДЛЯ ТЕРМИЧЕСКОЙ БАЛЛОННОЙ АБЛАЦИИ ЭНДОМЕТРИЯ С РАЗЛИЧНЫМИ ДЛИТЕЛЬНОСТЯМИ ВОЗДЕЙСТВИЯ

J. Hawe и соавт., Великобритания—Австралия

Исследование подтверждает, что термическая баллонная абляция эндометрия с помощью системы “Саватерм” обеспечивает воспроизводимое термическое повреждение без нагревания серозного покрова. Результаты предполагают, что время воздействия может быть ограничено 10 мин без неблагоприятного влияния на клинические результаты. Это предположение в настоящее время оценивается с помощью клинических методов. (2603—7)

НЕПРЕДПОЛАГАЕМАЯ БЕРЕМЕННОСТЬ ПРИ ГИСТЕРОСАЛЬПИНОГРАФИИ (ГСГ): СООБЩЕНИЕ О ТРЕХ КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЯХ С РАЗЛИЧНЫМИ РЕЗУЛЬТАТАМИ

G. Cheung и соавт., Гонконг

Представлены три случая обнаружения непредполагаемой беременности при ГСГ, одна из которых была эктопической, вторая закончилась выкидышем, третья — родами, в первых двух случаях неправильно полагались на менструальный цикл и не сделали тест на беременность, в третьем случае теста на беременность оказалось недостаточно. При проведении ГСГ следует быть осторожным в случае наличия у пациентки нерегулярных длинных менструальных циклов и половой жизни без предохранения перед исследованием. (2608—9)

ЛОКАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ЛЕВОНОРГЕСТРЕЛОМ ЭКСПРЕССИИ РЕЦЕПТОРА АНДРОГЕНОВ (РА) И 17-ГИДРОКСИСТЕРОИДДЕГИДРОГЕНАЗЫ 2-ГО ТИПА (17-ГСДГ2) В ЭНДОМЕТРИИ ЧЕЛОВЕКА

K. Burton и соавт., Великобритания—США

Внутриклеточный уровень эстрадиола в эндометрии супрессируется 17-ГСДГ2 в течение первых нескольких месяцев, но не более, действия левоноргестрел-внутриклеточной системы (ЛНГ-ВМС), и сниженный уровень эстрадиола в эндометрии может обуславливать часто встречающиеся ациклические прорывные кровотечения (АПК) в первые месяцы использования ЛНГ-ВМС. Последующее снижение уров-

ня 17-ГСДГ2 приводит к повышению содержания локального внутриклеточного эстрадиола в более поздние месяцы, когда АПК имеют тенденцию к утиханию. Супрессия РА при использовании ЛНГ-ВМС может также играть роль в появлении АПК, поскольку повышенный уровень РА ассоциируется с аменореей. (2610—7)

ДИЛАТАЦИЯ ЦЕРВИКАЛЬНОГО КАНАЛА С ПОМОЩЬЮ ГИГРОСКОПИЧНЫХ ПАЛОЧЕК ПЕРЕД ПРОВЕДЕНИЕМ ИНДУКЦИИ ОВУЛЯЦИИ ОБЛЕГЧАЕТ ПЕРЕНОС ЭМБРИОНА

P. Serhal и соавт., Великобритания

Дилатация цервикального канала с помощью гигроскопических дилататоров (Дилапан-S) облегчает трудный перенос эмбриона и помогает повысить частоту наступления беременности. (2618—20)

ОЦЕНКА ПЯТИ СЕРОЛОГИЧЕСКИХ ТЕСТОВ НА АНТИТЕЛА К ХЛАМИДИЯМ (TAX) У ЖЕНЩИН СО СНИЖЕННОЙ ФЕРТИЛЬНОСТЬЮ

J. Land и соавт., Нидерланды

Для скрининга на трубный фактор бесплодия тест микроиммунофлюоресценции (МИФ) *Labsystems* был лучше, чем оцененные тесты *ELISA*, и комбинация двух тестов на TAX не повышала его диагностической ценности. Тест *pELISA Medac* был лучшим среди трех тестов *ELISA*. Экономический анализ покажет, является ли наиболее выгодным по стоимости-эффективности серийное тестирование с помощью *pELISA Medac* и ретестирование в случае положительного результата с помощью МИФ *Labsystems*. Остается проблемой перекрестное реагирование TAX с антителами к *S. pneumoniae*. (2621—7)

МАКСИМАЛЬНАЯ ЧАСТОТА ОШИБОК МОНИТОРОВ ЦИКЛА, ОЦЕНЕННАЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЕЖЕДНЕВНЫХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ЗАЧАТИЯ В МЕНСТРУАЛЬНОМ ЦИКЛЕ

G. Freundl и соавт., Германия

Доказано, что симптомтермальный метод естественного планирования семьи является наиболее эффективным контрацептивным методом для определения окна фертильности среди всех протестированных методов. Оцененная контрацептивная эффективность других мониторов цикла колебалась от высокого уровня у температурных компьютеров до среднего уровня у гормонального компьютера и очень низкого уровня у минимикроскопов. (2628—33)

САЛЬПИНОЭКТОМИЯ ИЛИ ПРОКСИМАЛЬНАЯ ОККЛЮЗИЯ ТРУБЫ ПРИ ОДНОСТОРОННЕМ ГИДРОСАЛЬПИНКСЕ ПОВЫШАЕТ ВОЗМОЖНОСТЬ НАСТУПЛЕНИЯ СПОНТАННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

A. Sagoskin и соавт., США

У отобранных пациенток с односторонним гидросальпинксом и полноценной маточной трубой с

другой стороны возможно повышение способности к оплодотворению в собственном цикле после проведения сальпингоэктомии или проксимальной окклюзии измененной трубы и зачатие без помощи ЭКО. (2634—7)

ОТМЕЧЕН ВЫСОКИЙ УРОВЕНЬ УДОВЛЕТВОРЕНИЯ УСЛУГАМИ ПРИ ТЕРАПИИ БЕСПЛОДИЯ: НАБЛЮДЕНИЯ ПО КОПЕНГАГЕНСКОЙ МУЛЬТИЦЕНТРОВОЙ ПСИХОСОЦИАЛЬНОЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ ПРОГРАММЕ ПО БЕСПЛОДИЮ (COMPI)

L. Schmidt и соавт., Дания—Великобритания

Как мужчины, так и женщины при лечении бесплодия отметили высокий уровень медицинской и психосоциальной помощи. По-видимому, удовлетворение психосоциальной помощью было выше, чем в более ранних исследованиях в других странах. (2638—46)

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО РАНДОМИЗИРОВАННОГО КОНТРОЛИРУЕМОГО ИССЛЕДОВАНИЯ, ОЦЕНИВАЮЩЕГО ПРИЕМЛЕМОСТЬ И ЭФФЕКТЫ ОБЫЧНОГО КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ ПЕРЕД ПРОВЕДЕНИЕМ ЭКО

M. Emery и соавт., Швейцария

Модель обычного консультирования, сконцентрированная на рассказе, представляет приемлемую форму психологической помощи парам перед проведением программы ЭКО. (2647—53)

ВЫЖИВАНИЕ ПРИМОРДИАЛЬНЫХ ФОЛЛИКУЛОВ ПОСЛЕ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТРАНСПОРТИРОВКИ ТКАНИ ЯИЧНИКА ПЕРЕД ПРОВЕДЕНИЕМ КРИОКОНСЕРВАЦИИ

K. Schmidt и соавт., Дания

Транспортировка грубо изолированного коркового слоя яичника женщины, охлажденного с помощью льда на период до 4 ч, обеспечивает выживание примордиальных фолликулов после криоконсервации и трансплантации иммунодефицитным мышам. (2654—9)

ВОССТАНОВЛЕНИЕ ФЕРТИЛЬНОСТИ У БЕСПЛОДНЫХ МЫШЕЙ С ПОМОЩЬЮ ТРАНСПЛАНТАЦИИ КРИОКОНСЕРВИРОВАННЫХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК МУЖСКОЙ ГЕРМИНОГЕННОЙ ЛИНИИ

M. Kanatsu-Shinohara и соавт., Япония

Первое успешное применение технологии замораживания стволовых клеток с целью получения потомства путем трансплантации сперматогоний предполагает преимущество незрелых реципиентов при использовании в клинической практике. Сочетание криоконсервации и трансплантации стволовых клеток — многообещающий метод лечения мужского бесплодия. (2660—7)

У ЖЕНЩИН С ЭНДОМЕТРИОЗОМ ПОВЫШЕН СИНТЕЗ ОКСИДА АЗОТА (NO) В ТКАНИ ЭНДОМЕТРИЯ

M.-Y. Wu и соавт., Тайвань

У женщин с эндометриозом в ткани эндометрия выявлены повышенные количество NO и синтез NO, что говорит о возможной роли NO в патогенезе эндометриоза. (2668—71)

ПРОЛАКТИН ДЕЙСТВУЕТ КАК МОШНЫЙ ФАКТОР ВЫЖИВАНИЯ ПРОТИВ ИНДУЦИРОВАННОГО С2-ЦЕРАМИДОМ АПОПТОЗА В ГРАНУЛЕЗНЫХ КЛЕТКАХ ЧЕЛОВЕКА

C. Perks и соавт., Великобритания

Пролактин может принимать значительное участие в формировании желтого тела на ранних стадиях и его поддержке посредством действия в качестве антиапоптотического фактора для гранулезных клеток человека. (2672—7)

ДОКАЗАТЕЛЬСТВО АПОПТОЗА В ПРИМОРДИАЛЬНЫХ И ПЕРВИЧНЫХ ФОЛЛИКУЛАХ У ЧЕЛОВЕКА

R. Deralo и соавт., Италия

Апоптоз может быть процессом, ответственным за атрезию бездействующих фолликулов и таким образом за истощение зародышевого пула яичника. Фолликулярные клетки, экспрессирующие *Bcl-2*, могут быть жизнеспособными клетками, избегающими апоптотического процесса. Отрицательный результат по *p35* может быть подходящим прогностическим критерием, показывающим интеграцию генома в реплицирующихся фолликулярных клетках у женщин репродуктивного возраста. (2678—82)

КОНЦЕНТРАЦИЯ ПРОИНСУЛИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У ЖЕНЩИН С СПКЯ: МАРКЕР ДИСФУНКЦИИ β -КЛЕТОК?

M. Maliqueo и соавт., Чили

Данные показывают, что у пациенток с СПКЯ повышенная концентрация проинсулина может отражать инсулинорезистентность в большей степени, чем дисфункцию β -клеток. Тем не менее повышенная концентрация проинсулина у этих пациенток может также быть результатом нарушения функции β -клеток из-за интраабдоминального ожирения независимо от инсулинорезистентности. (2683—8)

УРОВЕНЬ ЛГ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ВО ВРЕМЯ СТИМУЛЯЦИИ ОВУЛЯЦИИ В КАЧЕСТВЕ ПРОГНОСТИЧЕСКОГО КРИТЕРИЯ ОТВЕТА ЯИЧНИКОВ И РЕЗУЛЬТАТЫ ВРТ У ЖЕНЩИН ПРИ СТИМУЛЯЦИИ РЕКОМБИНАНТНЫМ ФСГ НА ФОНЕ ДЕСЕНСИТИЗАЦИИ

J. Pearrubia и соавт., Испания

Уровень ЛГ во время индукции овуляции рекомбинантным ФСГ на фоне супрессии гипофиза у нормогонадотропных женщин в программах ВРТ не может предсказывать ответ яичников, результат ЭКО/ИКСИ, имплантации и беременности. Таким образом,

имеется небольшое физиологическое обоснование добавления ЛГ в протоколы стимуляции, если используются ежедневные дозы соответствующих агонистов ГнРГ (лейпролид или трипторелин обладают меньшей силой, чем бусерелин) и рекомбинантный ФСГ в понижающем режиме. (2689—97)

НАЗНАЧЕНИЕ ЭСТРАДИОЛА В ЛЮТЕИНОВУЮ ФАЗУ ПЕРЕД СТИМУЛЯЦИЕЙ ОВУЛЯЦИИ КООРДИНИРУЕТ РОСТ ФОЛЛИКУЛОВ ВО ВРЕМЯ КОНТРОЛИРУЕМОЙ ГИПЕРСТИМУЛЯЦИИ ЯИЧНИКОВ С ПРИМЕНЕНИЕМ АНТАГОНИСТОВ ГнРГ

R. Fanchin и соавт., Франция

Введение эстрадиола в лютеиновую фазу снижает темп роста фолликулов, повышает степень гомогенности антральных фолликулов на 8-й день введения рекФСГ и увеличивает число фолликулов, достигших зрелости одновременно. Координация развития фолликулов оптимизирует ответ яичников на протоколе рекФСГ/антагонист ГнРГ и может служить в качестве привлекательного способа улучшения результатов стимуляции овуляции. (2698—703)

ПРЕДСКАЗЫВАЕТ ЛИ УПОТРЕБЛЕНИЕ КОФЕИНА И АЛКОГОЛЯ ПЕРЕД НАСТУПЛЕНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ ВОЗМОЖНОСТЬ СПОНТАННОГО ВЫКИДЫША?

J. Tolstrup и соавт., Дания

Употребление кофеина в больших дозах до наступления беременности, по-видимому, связано с повышенным риском спонтанного выкидыша, в то время как употребление алкоголя в низких или средних количествах не влияет на степень риска. (2704—10)

ИНДИВИДУАЛЬНАЯ ОЦЕНКА СЛОЖНОСТИ ЗАЧАТИЯ ДЛЯ ОЦЕНКИ БЕСПЛОДИЯ

M.-L. Dick и соавт., Австралия

Личная оценка сложности зачатия полезна для оценки бесплодия с целью количественного определения наличия проблем с фертильностью в обществе. Оценка причин бесплодия, вероятно, неосуществима путем изучения медицинской документации. Предлагается повышение образованности общества в отношении имеющихся в распоряжении методов и эффективности лечения бесплодия. (2711—7)

Издательство МЕДИА СФЕРА

лицензия на издательскую деятельность ИД № 02132
127238 Москва, Дмитровское ш., 46, корп. 2, этаж 4.
Отдел подписки и распространения: Тел.: (095) 488-6637
Отдел рекламы: Тел.: (095) 488-6000 Факс: (095) 482-4312
E-mail: mediasph@mediasphera.ru; <http://www.mediasphera.ru>
Адрес для корреспонденции: 127238 Москва, а/я 54

Оригинал-макет журнала **“Проблемы репродукции”** изготовлен Издательством МЕДИА СФЕРА
Компьютерный набор и верстка: С.В. Олефир, М.Л. Калужнин
Редактор Л.П. Поленова. Корректоры: Е.А. Папоян, В.Ю. Глазунова

“Проблемы репродукции” — научно-практический журнал. Основан в 1995 г.
Problem reproduction (**Russian journal of human reproduction**) is published
6 times a year by Media Sphera Publishing Group. Founded in 1995.

Отпечатано в “Информполиграф”
Формат 60×90 1/8 Усл. печ. л. 12,0 Заказ