

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 **академик РАМН Л.В.Адамян, Москва, Россия**

Ответственный редактор **М.Б.Аншина, Москва, Россия**

Зам. главного редактора **Л.Г.Тумилович, Москва, Россия**

Ассистент отв. редактора **А.А.Смирнова, Москва, Россия**

Editor-in-Chief **L.V.Adamyam, M.D., Ph.D., Moscow, Russia**

Managing Editor **M.B.Anshina, M.D., Ph.D., Moscow, Russia**

Associate Editors **L.Tumilovich, M.D., Ph.D., Moscow, Russia**

Senior Assistant Man. Editor **A.Smirnova, M.D., Ph.D. Moscow, Russia**

Редакционная коллегия **Э.К.Айламазян, Ст-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, Ст-Петербург, Россия
В.И.Кулаков, Москва, Россия
Л.Ф.Курило, Москва, Россия
В.А.Лукин, Москва, Россия
И.Б.Мгалоблишвили, Тбилиси, Грузия
Т.А.Назаренко, Москва, Россия
А.И.Никитин, Ст-Петербург, Россия
Т.В.Овсянникова, Москва, Россия
А.А.Осипова, 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
Т.Томазевич, Любляна, Словения
Н.Д.Фанченко, Москва, Россия
Г.Пех, Брегенц, Австрия
Г.Л.Цукерман, Минск, Белоруссия

Editorial Board **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., Tbilisi, Georgia
T.Nazarenko, M.D., Ph.D., Moscow, Russia
A.Nikitin, M.D., Ph.D., St.-Petersburg, Russia
T.Ovsyannikova, M.D., Ph.D., Moscow, Russia
A.A.Osipova, MD, PhD, 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
T.Tomazevic, M.D., Ph.D., Lublyana, Slovenia
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
СТРАНИЧКА РОССИЙСКОЙ АССОЦИАЦИИ РЕПРОДУКЦИИ ЧЕЛОВЕКА	RUSSIAN ASSOCIATION OF HUMAN REPRODUCTION	
XIV Международная конференция РАРЧ «Вспомогательные репродуктивные технологии сегодня и завтра» (репортаж)	The XIV International Conference “Assisted Reproductive Technologies (report)	6
<i>В.С. Корсак</i> К вопросу о нормативах ВРТ и участии РАРЧ в их разработке	<i>V.S. Korsak</i> Standards of ART and participation of the RAHR in their development	7
ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ РЕПРОДУКЦИИ. ДИСКУССИОННЫЕ СТАТЬИ. ОБЗОРЫ	THEORETICAL AND EXPERIMENTAL ASPECTS OF REPRODUCTION. DEBATES. REVIEWS	
<i>L. Schieve, S. Rasmussen, G. Buck, D. Schendel, M. Reynolds, V. Wright</i> Повышен ли риск неблагоприятных исходов для здоровья детей, рожденных после применения ВРТ? (Перевод А. Смирновой)	<i>L. Schieve, S. Rasmussen, G. Buck, D. Schendel, M. Reynolds, V. Wright</i> Are children born after assisted reproductive technology at increased risk for adverse health outcomes? (Translated by A. Smirnova)	10
<i>Л.В. Акуленко</i> О наследственном раке молочной железы, яичников и эндометрия (клиническая лекция)	<i>L.V. Akulenko</i> Hereditary breast, ovary and endometrium cancer (a lecture)	20
ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ РЕПРОДУКТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ	ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES	
<i>Е.А. Калинина, И.И. Калинина, В.И. Коренев, В.А. Лукин, Д.В. Широкова, Г.Д. Попов</i> Некоторые клинико-эмбриологические аспекты программы переноса криоэмбрионов	<i>E.A. Kalinina, I.I. Kallinina, V.I. Korenev, V.A. Lukin, D.V. Shirokova, G.D. Popov</i> The assessment of factors influencing the cryoembryos transfer outcome	28
<i>А.В. Светлаков, Г.Н. Полстяная, Н.А. Махалова, В.Г. Артюхова, О.А. Серебренникова, А.В. Новосельцева</i> Возможности реализации репродуктивной функции у женщин после комбинированного лечения лимфогранулематоза (описание случая)	<i>A.V. Svetlakov, G.N. Polstyanaya, N.A. Makhalova, V.G. Artukhova, O.A. Serebrennikova, A.V. Novoseltseva</i> Realization of reproductive function in women after combined treatment of lymphogranulomatosis (Case report)	34
МЕТОДЫ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ЕСТЕСТВЕННОЙ ФЕРТИЛЬНОСТИ ЧЕЛОВЕКА	METHODS FOR RESTORATION OF NATURAL HUMAN FERTILITY	
<i>Т.Е. Самойлова, Т.С. Аль-Сейкал</i> Перспективы применения мифепристона в лечении гормонально-зависимых заболеваний у женщин (обзор литературы)	<i>T.E. Samoilova, T.S. Al-Seikal</i> Mifepriston in the treatment of hormone dependent diseases in women (a review)	35
<i>К.Д. Мурватов, И.С. Обельчак, С.А. Мышенкова, Л.В. Адамян</i> Эмболизация маточных артерий — малоинвазивный метод лечения миомы матки (обзор литературы)	<i>K.D. Murvatov, I.S. Obelchak, S.A. Myshenkova, L.V. Adamyan</i> Uterus arteries embolization — minimal invasive method for uterus myoma treatment (a review)	43
<i>В.А. Бурлев, Н.А. Ильясова, Н.И. Волков, А.С. Гаспаров, Е.Д. Дубинская</i> Плотность микрососудов и ангиогенная активность в эутопическом эндометрии у больных с перитонеальной формой эндометриоза	<i>V.A. Burlev, N.A. Ilyasova, N.I. Volkov, A.S. Gasparov, E.D. Dubinskaya</i> Microvessel density and angiogenic activity in eutopic endometrium in patients with peritoneal endometriosis	51
АНДРОЛОГИЯ	ANDROLOGY	
<i>В.А. Божedomов, И.И. Гузов, О.В. Теодорович</i> Иммунологические причины бездетного брака (обзор литературы)	<i>V.A. Bozhedomov, I.I. Guzov, O.V. Teodorovich</i> Immune factors of infertility (a review)	57
БЕРЕМЕННОСТЬ И НОВОРОЖДЕННЫЕ	PREGNANCY AND NEWBORNS	
<i>И.Б. Манухин, М.А. Геворкян, Г.Н. Минкина, Е.И. Манухина</i> Эффективность дюфастона в лечении угрозы прерывания ранних сроков беременности	<i>I.B. Manukhin, M.A. Gevorkyan, G.N. Minkina, E.I. Manukhina</i> Efficiency of early pregnancy loss therapy with the help of Duphaston	63

E.B. Da Fonseca, R.E. Bittar, M.H.B. Carvalho, M. Zugaib
 Интравагинальное применение прогестерона у женщин с высоким риском преждевременных родов: рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое исследование

E.B. Da Fonseca, R.E. Bittar, M.H.B. Carvalho, M. Zugaib
 Intravaginal progesterone administration decreases the rate of preliminary labors in women with high risk: a randomized placebo-controlled double blind trial

65

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ В РЕПРОДУКЦИИ

INSTRUMENTAL METHODS IN HUMAN REPRODUCTION

I.A. Ozerskaya, M.A. Belousov, I.G. Bystrova
 Возможности эхогистеросальпингоскопии в диагностике трубно-маточного и перитонеального факторов бесплодия. Часть II. Диагностика внутриматочной патологии, непроходимости маточных труб и спаечного процесса малого таза

I.A. Ozerskaya, M.A. Belousov, I.G. Bystrova
 The potential of echohysterosalpingoscopy in the diagnosis of tubo-uterine and peritoneal factors of infertility. Part II. The diagnosis of fallopian tubes occlusion and pelvic and intrauterine pathology

70

ПРЕДМЕНСТРУАЛЬНЫЙ СИНДРОМ

PREMENSTRUAL SYNDROME

I.D. Evtushenko, Ya.S. Zinkevich, I.G. Kutsenko, M.F. Belokrylova
 Эффективность применения грандаксина у пациенток с нервно-психической формой предменструального синдрома

I.D. Evtushenko, Ya.S. Zinkevich, I.G. Kutsenko, M.F. Belokrylova
 Efficacy of grandaxine in patients with neuro-psychotic form of premenstrual syndrome

76

ПЕРЕВОДЫ

TRANSLATIONS

Human Reproduction 2004; 19: 5
 (Перевод с англ. *Н. Зыряевой*)

Human Reproduction 2004; 19: 5
 (Translated by *N. Ziryayeva*)

82

Human Reproduction 2004; 19: 6
 (Перевод с англ. *Т. Чечуровой*)

Human Reproduction 2004; 19: 6
 (Translated by *T. Chechurova*)

87

Human Reproduction 2004; 19: 7
 (Перевод с англ. *Т. Чечуровой*)

Human Reproduction 2004; 19: 7
 (Translated by *T. Chechurova*)

95

Reproductive BioMedicine Online 2004; 9
 (Перевод с англ. *Н. Баркалиной*)

Reproductive BioMedicine Online 2004; 9
 (Translated by *N. Barkalina*)

100

Reproductive BioMedicine Online 2004; 10
 (Перевод с англ. *Н. Баркалиной*)

Reproductive BioMedicine Online 2004; 10
 (Translated by *N. Barkalina*)

102

Адреса репродуктологов

List of e-mail addresses of reproductologists

19

* * *

ABSTRACTS (*Russian Journal of Human Reproduction*, 6, 2004)

ARE CHILDREN BORN AFTER ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGY AT INCREASED RISK FOR ADVERSE HEALTH OUTCOMES?

L. Schieve, S. Rasmussen, G. Buck, D. Schendel, M. Reynolds, V. Wright

Currently, there is convincing evidence that ART treatment may increase the risk of a few outcomes related to child health. Various constituents in culture media affect various embryo characteristics both positively and negatively. There is evidence of an increase in chromosomal abnormalities among pregnancies conceived after intracytoplasmic sperm injection and low birth weight and preterm delivery among singletons conceived with all types of ART; however, there remains uncertainty about whether these risks stem from the treatment or the parental infertility. The evidence for an association between ART and spontaneous abortion is inconsistent and weak. For childhood cancer, chronic conditions, learning and behavioral disorders, repro-

ductive effects there is insufficient empirical research to date, but given the data for more proximal outcomes, these outcomes merit further study.

Key words: ART, children health, risk (page 10–19)

HEREDITARY BREAST, OVARY AND ENDOMETRIUM CANCER (A LECTURE)

L.V. Akulenko

Literature and own data concerning family and hereditary cancer of female reproductive system are reviewed. Clinical features, diagnostic criteria, principles of individual and family monitoring are described. The possibilities of hereditary cancer prevention with the help of ART is postulated.

Key words: cancer genesis, family cancer, hereditary cancer, BRCA1, BRCA2, prophylactic surgery (page 20–27)

REALIZATION OF REPRODUCTIVE FUNCTION IN WOMEN AFTER COMBINED TREATMENT OF LYMPHOGRANULOMATOSIS (CASE REPORT)

A.V. Svetlakov, G.N. Polstyanaya, N.A. Makhalova, V.G. Artukhova, O.A. Serebrennikova, A.V. Novoseltseva

Successful pregnancy and childbirth after frozen-thawed emryos transfer during the ovum donation program in a woman suffering from preliminary ovarian failure caused by combined lymphogranulomatosis therapy are reported.

Key words: lymphogranulomatosis, cryopreservation, embryos, preliminary ovarian failure (page 28–33)

UTERUS ARTERIES EMBOLIZATION — MINIMAL INVASIVE METHOD OF UTERUS MYOMA TREATMENT (A REVIEW)

K.D. Murvatov, I.S. Obelchak, S.A. Myshenkova, L.V. Adamyan

The review covers the existing conceptions of uterine artery embolization for treatment for uterine myoma.

Key words: uterus myoma, treatment, embolization, uterine artery (page 43–50)

MICROVESSEL DENSITY AND ANGIOGENIC ACTIVITY IN EUTOPIC ENDOMETRIUM IN PATIENTS WITH PERITONEAL ENDOMETRIOSIS

V.A. Burlev, N.A. Ilyasova, N.I. Volkov, A.S. Gasparov, E.D. Dubinskaya

Peritoneal endometriosis is a paracrine disease associated with alterations of angiogenesis in eutopic endometrium. Angiogenesis is significantly increased, that plays a decisive role in ectopic implantation of endometrial cells transported into peritoneal cavity.

Ectopic endometrial angiogenesis is influenced by high peritoneal fluid VEGF-A concentrations.

Key words: peritoneal endometriosis, angiogenic growth factors, fibroblast growth factor, microvessel density, proliferative microvessel density, peritoneal fluid, eutopic endometrium (page 51–56)

EFFICIENCY OF EARLY PREGNANCY LOSS THERAPY WITH THE HELP OF DUPHASTON

I.B. Manukhin, M.A. Gevorkyan, G.N. Minkina, E.I. Manukhina

The pregnancy was prolonged in 95,6% of women taking Duphaston, and only in 53,7% of women taking placebo. It's concluded that Duphaston may be recommend for prevention of early pregnancy loss caused by immune conflict in mother-fetus system.

Key words: pregnancy, pregnancy loss, Duphaston (page 57–62)

THE POTENTIAL OF ECHOHYSTEROSALPINGOSCOPY IN THE DIAGNOSIS OF TUBO-UTERINE AND PERITONEAL FACTORS OF INFERTILITY. PART II. THE DIAGNOSIS OF FALLOPIAN TUBES OCCLUSION AND PELVIC AND INTRAUTERINE PATHOLOGY

I.A. Ozerskaya, M.A. Belousov, I.G. Bystrova

The criteria for diagnosis of intrauterine pathology, such as submucous myoma, hyperplasia, adenomyosis, synechia, gestation anomalies leading to pregnancy loss, etc. are presented. The technique determining fallopian tubes occlusion level and peritoneal adhesions revealing are described. The advantages of anechogenic and hyperechogenic contrasts for each pathology are analyzed.

Key words: echohysterosalpingoscopy (EchoGSS), echogysteroscopy (EchoGS), infertility, uterus, fallopian tubes, submucosal myoma, endometrial polip, hyperplasia, adenomyosis, synechia, peritoneal adhesions (page 70–75)

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

Дорогие коллеги!

Позвольте представить вам нового главного редактора: академик РАМН, заслуженный деятель науки РФ, руководитель отделения оперативной гинекологии Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, зав. кафедрой репродуктивной медицины и хирургии Московского государственного медико-стоматологического университета, президент Российской ассоциации эндометриоза, вице-президент Ассоциации гинекологов-эндоскопистов России, доктор медицинских наук, профессор Лейла Владимировна Адамян.

Лейла Владимировна — автор более 820 научных работ в области хирургии и репродуктивной медицины, в том числе 23 монографий, руководств, атласов, книг. В ее послужном списке 18 изобретений, организация 17 международных конгрессов, авторство глав в трех фундаментальных зарубежных руководствах. Л.В. Адамян — член президиумов многих российских и международных обществ по гинекологической эндоскопии и редакционных советов отечественных и международных журналов.

Вероятно, читатели журнала задаются вопросом: почему произошла смена главного редактора и что мы ожидаем от нового?

Журнал издается неполные десять лет. Все эти годы мы стремились, чтобы он был содержательным, интересным, нужным всем тем, кто так или иначе причастен к репродукции. Мы старались сообщать о наиболее ярких и значительных событиях в этой области медицины, публиковали анонсы и тезисы международных конгрессов и переводы из ведущих зарубежных журналов. В этом смысле ничего не изменилось, цели и средства журнала остаются прежними. Но бессменность команды, стоящей у какого бы то ни было руля, рано или поздно ведет к застою, нужен приток свежих сил.

Мы хорошо знаем великолепный потенциал Лейлы Владимировны в реализации своих идей и планов. И очень надеемся, что, возглавив журнал, она придаст новый импульс его развитию. Мы договорились о совместной работе над журналом. В наших ближайших планах — включение в журнал новых рубрик, посвященных современным репродуктивным технологиям и много других задумок.

Мы надеемся, что и вы, наши читатели, будете по-прежнему проявлять активную заинтересованность в журнале. Нам очень помогают ваши отклики, замечания. Порядок подачи рукописей в журнал остается прежним — по известному вам электронному (ansh@corbina.ru) или почтовому адресу, указанному в журнале. Не меняются и подписные индексы.

От имени редакционной коллегии хочу поздравить Лейлу Владимировну с ее новыми обязанностями — нашего руководителя и выразить надежду, что качество журнала от этого только выиграет.

М.Б. Аншина
экс-главный редактор журнала
«Проблемы репродукции»

С Новым Годом, дорогие коллеги!

Желаем вам новых достижений, больших профессиональных успехов, процветания, интересной, насыщенной жизни и, конечно, крепкого здоровья и счастья вам и вашим близким!

Л.В. Адамян
главный редактор

XIV Международная конференция РАРЧ «Вспомогательные Репродуктивные Технологии сегодня и завтра» (репортаж)

На этот раз конференция РАРЧ впервые проходила в Москве. Надо отметить, что организаторы постарались: большой и малый конференц-залы мэрии, удобные кресла, большая выставка, синхронный перевод, просторные холлы для кофе-пауз, отличные обеды, гостиница, практически смыкающаяся со зданием мэрии, — все это создавало хорошее настроение и выглядело, как принято выражаться на современном слэнге, «пафосно».

Но конференцию делают не только стены. Надо сказать, что профессиональный уровень участников так стремительно растет, что перед каждой следующей конференцией делается немного страшно — а вдруг неинтересно? Ведь теперь просто пригласить иностранных лекторов, даже с именем, мало: многие наши коллеги бывают на международных конгрессах, живут в Интернете, нередко работают в лучших зарубежных клиниках или приглашают специалистов к себе. Именно поэтому высокая оценка участниками научной программы конференции особенно приятна.

Наибольший практический интерес вызвали сообщения по эмбриологии, поскольку это то направление, которое позволяет улучшить непосредственный результат нашей работы — частоту наступления беременности. Что же касается перспектив, то нельзя не упомянуть презентации по преимплантационной генетической диагностике и стволовым клеткам. Но наи-

более бурную дискуссию вызвал доклад К.Ю. Боярского по овариальной стимуляции у больных с эндометриозными кистами, то есть чисто клиническая тема.

Ключевым моментом конференции (помимо банкета, конечно) стал круглый стол «Вспомогательные Репродуктивные Технологии: что нас ждет?». Животрепещущие вопросы нашего «сегодня» и «завтра» вызвали бурную дискуссию, причем стержнем ее стал риторический вопрос, поднятый еще в первом докладе, прозвучавшем на конференции, — «Есть ли альтернатива ВРТ?» (Н.Д. Фанченко, Т.А. Назаренко). Было принято решение сформулировать наиболее проблемные репродукции в виде письма в министерство, в котором показать, что хорошо и что плохо для развития ВРТ в России. Текст этого письма приводим без сокращений в конце репортажа.

Приятно отметить, что иностранным участникам, а это ведущие ученые и специалисты из США, Швеции, Турции, Испании, Бельгии, Австрии, Словении, Франции на этот раз было не только что рассказать, но и послушать. И их готовность участвовать в наших конференциях в будущем — лишнее подтверждение высокого уровня мероприятия и его научной программы.

В заключительной части конференции были вручены дипломы за лучшие презентации:

в номинации «Репродуктивная эндокринология» — *К.В. Краснопольской, А.С. Калугиной*
Кафедра акушерства и гинекологии п/ф РГМУ, ЦПСиР.

в номинации «Репродуктивная хирургия» — *Е.Ф. Кире, П.В. Лятошинской, В.Ф. Беженарь*
Кафедра акушерства и гинекологии им. А.Я. Красовского, Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург; кафедра женских болезней и репродуктивного здоровья Института усовершенствования врачей при НМХЦ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва; Россия.

в номинации «ВРТ» — Центру ИДК, Самара, директор *В.И. Карнаух*.

в номинации «ПГД и стволовые клетки» — *Ю. Верлинскому*, Президенту Международного Общества Преимплантационной Генетики, Чикагский институт репродуктивной генетики, США.

в номинации «Андрология» — *В.А. Божedomову, О.В. Теодоровичу, З.А. Кадырову, Н.Б. Забродину, М.А. Николаевой*
Кафедра эндоскопической урологии РМАПО и ГУ НЦ акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, Москва.

в номинации «Беременность» — *Н.М. Пасман, И.Р. Бухановской, В.Н. Иванченко, А.В. Дударевой, Л.Ф. Ляшевой*
Новосибирский государственный университет, Новосибирская муниципальная специализированная детская клиническая больница №5.

И, наконец, последнее событие — конференция РАРЧ. На ней был представлен отчет президента о работе за истекший год. Было принято решение о месте (Чебоксары) и времени (8–10 сентября 2005 г.) проведения следующей научной и отчетно-перевыборной конференции РАРЧ. Накануне конференции, 7 сентября, планируется провести конгресс курс по микроскопии. Нас ждет красивый город на берегу Волги и его гостеприимные репродуктологи.

В заключение хотелось бы поблагодарить тех, чьи усилиями конференция оказалась столь успешной: председателя оргкомитета Е.А. Калинину, членов оргкомитета Е.И. Померанцеву, А.С. Калугину, Д.В. Широкову, Д.Ю. Райского, И.Н. Коханского.

Мы благодарны компаниям-спонсорам конференции, чья поддержка дала возможность провести конференцию на хорошем уровне: «Ферринг Фармасетикалз», «Органон», «Сероно Фарма Интернешнл», МЦ

«Родина», «Дельрус», «Импланта», «Интермедсервис», «Медицинские технологии», ПАРАМЕД, «Фарма-Мед», «ФармСинтез», «Гален», «Бофур Ипсен Интернасьональ», «Орион корпорейшн», «КриоЦентр», Институт Стволовых клеток человека, АВА-ПЕТЕР, «Биолайн», «Биоскрин», ДИАЭМ, КРАФТ-ИВФ, НИЖФАРМ, РИПЛ, «Сервисмедик», СМС, «Солвей Фарма», «Стормовъ и медицина», «ГеРис», «Хи-

минст—Оптика», ЭЛЛМАН-РУС, «Астра Зенека», ФИК МЕДИКАЛЬ ВОСТОК, «Хоффманн-Ла Рош Лтд».

И, конечно, конференция не состоялась бы без всех вас, дорогие коллеги, нашедших время и возможность в ней участвовать. Большое вам спасибо и до будущих встреч!

Президент РАРЧ **В.С. Корсак**
Вице-президент **М.Б. Аншина**

К вопросу о нормативах ВРТ и участии РАРЧ в их разработке

В.С. Корсак, Президент РАРЧ

В течение последних 5 лет РАРЧ достаточно тесно сотрудничает с государственными структурами. В частности, материалы, подготовленные рабочей группой РАРЧ, стали основой приказа МЗ РФ №67 от 26 февраля 2003 г.

1 октября состоялось заседание рабочей группы Министерства здравоохранения и социального развития РФ по разработке нормативной базы по вспомогательным репродуктивным технологиям (ВРТ), в состав которой включен и представитель РАРЧ (В.С. Корсак).

Директор департамента медико-социальных проблем семьи, материнства и детства О.В. Шарапова обратилась к членам рабочей группы РАРЧ с просьбой высказать свои предложения по поводу основных положений, которые необходимо закрепить в нормативно-правовых документах, способствующих внедрению ВРТ в практику отечественного здравоохранения. МЗ и СР РФ начало работу по пересмотру приказа МЗ РФ №67 и готовится выступить с инициативой по изменению законодательных актов, касающихся суррогатного материнства.

Это внимание министерства к проблемам лечения бесплодия современными высокоэффективными ме-

тодами совпали с озабоченностью участников XIV конференции РАРЧ о перспективах развития ВРТ в России. В ходе заседания рабочей группы стало очевидным, что принятое во время круглого стола конференцией решение об обращении в МЗ и СР РФ с изложением позиции РАРЧ по этой проблеме было своевременным и актуальным, а предложения РАРЧ не останутся без внимания. Коллегиально членами Совета РАРЧ были сформулированы положения, которые отражают наше понимание того, что может оказать положительное влияние на развитие ВРТ (хорошо для ВРТ), а что отрицательно скажется на этом процессе (плохо для ВРТ). Ниже приводим положения, текст которых передан в МЗ и СР РФ. Конечно, они не отражают всех проблем. Эти положения сформулированы в контексте тем прошедших дискуссий, проектов новых документов и, на наш взгляд, на сегодня являются наиболее актуальными.

В связи с тем, что работа над нормативно-правовыми документами только начинается, приглашаем Вас принять участие в формировании позиции РАРЧ. Все предложения, замечания и пожелания предлагаем обсудить на форуме сайта www.rahr.ru

Что хорошо и что плохо для развития ВРТ в России?

Хорошо

1. Сотрудничество МЗ РФ с Российской Ассоциацией Репродукции Человека. Обсуждение проблем ВРТ и выработка решений, нормативных актов в этой области медицины должны проводиться с участием Российской Ассоциации Репродукции Человека (РАРЧ): — РАРЧ в 2005 г. исполнится 15 лет. За эти годы РАРЧ значительно расширила свои ряды и в настоящее время является единственной авторитетной организацией, объединяющей специалистов в области репродукции всей страны; — среди членов РАРЧ все ведущие специалисты в области ВРТ; — РАРЧ в течение всех лет своего существования ежегодно проводит конференции по проблемам бесплодия;

— РАРЧ имеет свой печатный орган — журнал «Проблемы репродукции»; — РАРЧ имеет большой опыт в подготовке нормативных документов; — РАРЧ сотрудничает и активно участвует в работе международных организаций, члены Совета РАРЧ входят в состав руководящих органов — Европейского Общества Репродукции Человека — ESHRE (Advisers Committee — М.Б. Аншина, European Consortium for IVF monitoring — В.С. Корсак); — РАРЧ в течение 8 лет ведет регистр ВРТ в России, ежегодно собирает и публикует статистические отчеты по ВРТ и аналитические статьи по состоянию и тенденциям развития ВРТ в России. Данные отчетов российского регистра входят в европейский и всемирные отчеты по ВРТ.

2. Законодательно закрепленное право граждан на использование программ ВРТ для преодоления бесплодия (если вообще нужно закреплять юридически методы лечения, преодоления бесплодия).

3. Приведение терминов в законодательных и других юридических документах в соответствие с общепринятыми медицинскими терминами, утвержденными приказом №67 МЗ РФ.

4. Введение специальности эмбриолог в список специальностей МЗ РФ. Разрешить работать эмбриологами врачам, биологам и ветеринарам. Утвердить квалификационные требования и порядок получения квалификации эмбриолога.

5. Узаконить, что донорство гамет и суррогатное материнство, как и любая другая программа ВРТ,

Плохо

1. Вменять в обязанность медицинским сотрудникам заниматься проблемами и функциями, не относящимися к категории их профессиональной деятельности, например:

— проверять документы (паспорт, свидетельство о браке) пациентов, т.к. медицинские работники не имеют доступа к средствам проверки документов, поэтому внесение в медицинские документы данных паспорта и заверение их подлинности подписью врача бессмысленно;

— участвовать в установлении юридических отношений между юридическими родителями и суррогатной матерью;

— следить за соблюдением сторонами юридических договоренностей.

2. Законодательное ограничение права использования ВРТ для преодоления бесплодия «детородным возрастом». Понятие «детородный возраст» не является юридической категорией. Детородный возраст сегодня по представлению одних авторов заканчивается в 45 лет, по мнению других, в 49 лет, но есть точка зрения, что весь период до менопаузы (последних месячных) — это пременопауза (а не детородный возраст). Существуют также понятия «биологический» и «календарный» возраст. Таким образом, в юридическом документе не может использоваться термин, не имеющий однозначного толкования, — «детородный возраст». Для реализации программ вполне достаточно существующих медицинских показаний и противопоказаний. Ограничение по возрасту, как и другие, возможно, если государство покрывает расходы граждан по лечению. Например, в европейских странах лечение по бесплодию оплачивается женщинам не старше 39 лет.

3. Недопустимо вменять специалистам, проводившим программу суррогатного материнства, в обязанность выдачу документа, подтверждающего генетическую принадлежность ребенка супружеской паре, одинокой женщине, чей ребенок родился от суррогатной матери. Во-первых: эмбрион может принадлежать супружеской паре или одинокому лицу (женщине или мужчине). Он может быть получен в результате реализации программы экстракорпорального оплодотворения яйцеклетки с использованием как собственных, так и донорских гамет. В программе суррогатного ма-

теринства должны проводиться по медицинским показаниям, а не по желанию граждан.

6. Определить, что недопустима искусственная инсеминация женщины с целью рождения ребенка для других лиц, т.к. в этом случае вне зависимости от того, чья сперма была использована для инсеминации, женщина вынашивает своего собственного ребенка и не может рассматриваться как суррогатная мать.

7. Законодательное обеспечение социальной защиты юридических родителей ребенка, родившегося в результате реализации программы «Суррогатное материнство». Нужно определить возможность и порядок получения юридической и суррогатной матерями листа нетрудоспособности (послеродовой отпуск), материального пособия в связи с рождением ребенка и т.д.

теринства в случае участия супружеской пары эмбрион может быть генетически полностью или наполовину потомком этой семьи (одна из гамет может быть донорской). В случае участия одинокого лица эмбрион генетически только наполовину принадлежит данному лицу (для получения эмбриона использованы его и донорские гаметы). Во-вторых: генетическая принадлежность может быть установлена только путем генетического исследования. Сам метод установления генетической принадлежности ребенка несовершенен, не является 100%. Известны случаи ошибок, например: при исследовании по установлению отцовства, был получен результат, подтверждающий отцовство, но отрицающий тот факт, что обратившаяся женщина — мать этого ребенка. В-третьих: родители должны заключать юридический договор с суррогатной матерью об условиях организации подготовки, проведения программы вынашивания беременности, о родах и прочем. Этот документ должен содержать и такие условия, как соблюдение назначений лечащего врача, режим дня, питания, половой режим и т.п. Теоретически возможно, что, если в период проведения процедуры суррогатная мать ведет половую жизнь, может наступить беременность в результате оплодотворения собственной яйцеклетки, а не в результате переноса эмбриона родителей. Но выполнение обязательств и контроль за их соблюдением дело не медицинского учреждения, а договорившихся сторон. В установлении этих отношений медицинские работники не участвуют. Медицинский документ должен подтверждать только те события, которые состоялись в медицинском учреждении, а именно: суррогатной матери был перенесен **генетически чужой** ей эмбрион. Поэтому учреждение, осуществившее программу суррогатного материнства, может и должно выдавать справку о том, *что гражданке Дмитриевой Ирине Ивановне в программе суррогатного материнства 24.04.04 был перенесен генетически чужой эмбрион, принадлежащий супругам Иванову Ивану Ивановичу и Ивановой Марии Михайловне (или гражданке Смирновой Марии Михайловне).*

4. Недопустимо законодательное вмешательство государства в регулирование репродуктивной функции граждан. Программы «Суррогатное материнство» и «Донорство гамет» позволяют гражданам (мужчине и женщине, супружеской паре) иметь своих собствен-

ных детей. Причем семья в случае отсутствия спермы у мужа или яйцеклеток у жены, благодаря использованию программ донорства гамет может иметь ребенка, который является генетическим потомком одного из супругов. Но и в этом случае он является собственным ребенком этой семьи. Государство в принципе не может регулировать физиологические функции, в том числе и репродуктивную функцию. Вопрос иметь или не иметь детей решается совершеннолетними дееспособными людьми. Если государство хочет, чтобы у граждан были дети, то его дело создавать и обеспечивать условия, которые способствуют реализации этой функции граждан. Так же, как оно не может запретить и не запрещает сегодня совершеннолетним дееспособным людям иметь детей от того, от кого они хотят их иметь. Наше государство старается создать и поддерживать позитивное отношение общества к матери-одиночке. Может ли в сегодняшнем нашем обществе законодатель отказывать в этом праве мужчине? Предоставление права преодоления бесплодия и бездетности только одиноким женщинам может рассматриваться нарушением прав мужчин по половому признаку. Отцы-одиночки — это реальность. Для решения этой проблемы необходимо заключение правоведов.

5. Недопустимо привязывание граждан России, нуждающихся в ВРТ и имеющих право на финансовую поддержку со стороны государства, к центрам, выбранным по принципу ведомственной принадлежности без учета опыта и результатов лечения (эффективности их работы), что:

— приводит к нарушению права граждан на получение качественной медицинской помощи (например: центр в Екатеринбурге только открывается, не имеет опыта работы в этой области медицины — неизбежны низкие результаты, специалисты будут осваивать технологии, учась на больных, для которых выделенная квота единственная первая и последняя возможность пройти лечение с помощью ВРТ);

— ставит в неравные условия и не позволяет абсолютному большинству нуждающихся в лечении малоимущих граждан России, имеющих право на квоту, воспользоваться этими квотами. Расходы на проезд, длительное проживание вне дома сравнимы с расходами на проведение процедуры ЭКО и даже могут превышать их. Почему жители Владивостока, Новосибирска, Красноярска, Тюмени, Самары, Саратова, Чебоксар, Санкт-Петербурга и других городов, где есть давно и успешно работающие центры ВРТ, должны уезжать из дома в Москву (100 из 150 квот выделены 2 московским центрам);

— нарушает право граждан на выбор врача и места оказания медицинской помощи;

— является неоправданной дискриминацией негосударственных медицинских центров, имеющих лицензию на ВРТ. Исторически сложилось, что в годы перестройки ВРТ сохранились и развивались в России благодаря негосударственным медицинским структурам. Сегодня абсолютное большинство центров ВРТ в регионах России являются негосударственными. При выборе центров ВРТ, которым государство доверяет осуществление лечения методами ВРТ с оплатой расходов больных из бюджетных средств, необходимо проводить тендер среди всех центров ВРТ. Выбор должен определяться не ведомственной принадлежностью, а результативностью работы центра. Для проведения тендера необходимо создать комиссию с участием РАРЧ, как единственной в России организации, объединяющей ведущих специалистов в области ВРТ и все центры ВРТ, знающей положение дел на местах. РАРЧ в течение многих лет занимается работой по учету и анализу результатов результативности применения ВРТ в России, пропагандой и внедрением в отечественную практику новейших достижений в области преодоления бесплодия с помощью ВРТ и других передовых методов лечения этого страдания.

VI Международный Симпозиум по Преимплантационной Генетике

состоится 19—22 мая в Лондоне, конференц-центре Королевы Елизаветы II. Событие приурочено к празднику, который посвящен миллионам детей, родившимся после ЭКО, и тысячам детей, родившимся после ПГД.

Контактный тел +1 (773) 472 4900, +1 (773) 871 5221,

e-mail: rgi@flash.net

На Праздник, который будет проходить под патронажем Королевы Елизаветы II, приглашаются дети, родившиеся после ЭКО и ПГД, их родители и, конечно, специалисты.

Повышен ли риск неблагоприятных исходов для здоровья детей, рожденных после применения ВРТ?

L. SCHIEVE, S. RASMUSSEN, G. BUCK, D. SCHENDEL, M. REYNOLDS, V. WRIGHT

Отделение репродуктивного здоровья Национального центра профилактики хронических заболеваний и сохранения здоровья; Национальный центр врожденных аномалий и пороков развития, Атланта; Центр контроля и профилактики заболеваний, Джорджия, США

Сегодня существуют убедительные доказательства повышения риска некоторых исходов, касающихся здоровья детей, рожденных после ВРТ. Различные компоненты культуральной среды могут как положительно, так и отрицательно влиять на эмбрионы. Доказаны увеличение частоты хромосомных аномалий после ИКСИ, а также повышение частоты преждевременных родов и низкого веса при рождении у детей после всех видов ВРТ; однако, неясно, связан ли этот риск с бесплодием или с его лечением. Недостаточно доказательств связи ВРТ и спонтанных выкидышей. Требуется проведение дальнейших исследований для оценки риска рака, хронических заболеваний, расстройств поведения и нарушений репродуктивной системы у детей после ВРТ.

Ключевые слова: ВРТ, здоровье детей, риск.

В США и во всем мире для преодоления любых форм бесплодия все шире используются вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ). В 2001 г. после ВРТ родились более 40 000 детей, что составило 1% от всех рожденных в США детей [1]. На сегодняшний день ВРТ включают в себя разнообразные виды лечения. Помимо стандартного экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и трансцервикального переноса эмбриона, к ВРТ относят перенос гамет и зигот в маточные трубы, донорство ооцитов, замораживание эмбрионов, вспомогательный хэтчинг на преимплантационной стадии, интрацитоплазматическое введение сперматозоида (ИКСИ), преимплантационная генетическая диагностика и пролонгированное культивирование эмбрионов (до стадии бластоцисты). Исследования по безопасности лечения методами ВРТ не поспевают вслед за растущими успехами в частоте наступления беременности и рождения детей, и для этого существует несколько причин. Данные методы лечения достаточно дорогостоящи, и большинство супружеских пар в США оплачивают процедуры полностью или большую часть их стоимости при минимальном или ограниченном страховом покрытии. Следовательно, супруги или их представители прикладывают все усилия для максимального повышения шансов на успех после одной попытки лечения. Кроме того, специалисты ВРТ часто имеют мало достоверной информации о неблагоприятных исходах среди потомства, зачатого с помощью ВРТ, поскольку не проводят наблюдение за женщинами после установления факта беременности. Наконец, отчеты

о рождении «здоровых» детей после ВРТ, возможно, вызывают у родителей и специалистов ВРТ ложное чувство защищенности. Однако до настоящего времени не проводились широкомасштабные исследования с целью выявления частоты отклонений, индивидуальных аномалий или ряда других неблагоприятных влияний при беременностях и родах после ВРТ. Хотя для изучения некоторых важных исходов (многоплодные роды или маловесность) используются существующие системы наблюдения, такие как регистр ВРТ, утвержденный Обществом ВРТ и Центрами контроля и профилактики заболеваний, эти системы были спланированы для подсчета успехов ВРТ и содержат недостаточно информации о новорожденных и детях.

Несмотря на отсутствие систематического наблюдения за безопасностью ВРТ, стали появляться исследования, связанные с ближайшими и отдаленными исходами среди детей, зачатых с помощью ВРТ. Эти исследования поднимали вопросы, касающиеся здоровья плода от зачатия и беременности до родов и дальнейшего развития. Некоторые исходы изучали опытным путем, другие — теоретически, на основании моделей токсичности для репродуктивной системы и развития эмбриона. И положительные, и отрицательные результаты исследований были опубликованы и цитированы в качестве аргументов за и против ВРТ. Необходима критическая оценка данных эпидемиологических и других исследований, опубликованных на сегодняшний день, с учетом потенциальных методологических дефектов. К такому относятся отсутствие адекватной груп-

пы сравнения, недостаток данных для оценки помех и модифицирующего влияния, невозможность дифференцировать влияние лечения и непосредственно причины бесплодия, недостаточная статистическая сила для выявления значимых взаимосвязей, возможные систематические ошибки при отборе и утере части наблюдаемых при изучении отдаленных результатов. В данном обзоре мы резюмируем и обсуждаем все наблюдения касательно неблагоприятных исходов среди потомства, рожденного после ВРТ.

Прямое влияние на эмбрион

Эксперименты над эмбрионами различных видов млекопитающих, включая мышей, крыс, хомяков, овец и человека, показали, что различные компоненты, добавленные к культуральной среде, могут оказывать как благоприятное, так и негативное влияние на эмбрион. Оценка этого влияния основана на использовании шкалы качества эмбрионов, которая классифицирует эмбрионы, исходя из своевременного и регулярно дробления, степени фрагментации бластомеров и развития бластоцисты. Высокая концентрация глюкозы ухудшает качество эмбрионов [2—5]. Добавление сыворотки в среду также неблагоприятно влияет на частоту дробления и, возможно, на метилирование ДНК и импринтинг [6]. Напротив, добавление аминокислот, антиоксидантов и совместное культивирование с соматическими клетками оказывает благоприятное влияние [7—9].

Исследования оплодотворения *in vitro* посредством ИКСИ выявили ряд цитогенетических влияний на веретена деления, микротрубочки, поведение хроматина, ключевые моменты клеточного цикла и ориентацию хромосом [10]. Анализ данных, полученных при наблюдении за беременностями после ИКСИ, выявил повышение частоты аутомосомных перестроек *de novo* и аномалий половых хромосом [11]. Однако неизвестно, являются ли эти хромосомные нарушения прямым следствием процедуры ИКСИ или связаны с генетическими или цитогенетическими аномалиями, присутствующими при мужском факторе бесплодия.

Неблагоприятный исход беременности: самопроизвольный выкидыш

В ряде исследований был выявлен повышенный риск самопроизвольного прерывания беременности после приема кломифена без или на фоне применения ВРТ [12, 13]. Кроме того, популяционные исследования в ряде стран [14—16], но не во всех странах [1, 17], выявили превышение частоты спонтанных выкидышей после ВРТ по сравнению с ожидаемой. Интерпретация этих

данных затруднена в связи с отсутствующей или ограниченной поправкой на ряд важных факторов, например, возраст матери. Недавно мы проанализировали данные, полученные из регистра ВРТ США [18]. После поправки на возраст матери и число плодов частота самопроизвольных выкидышей после ВРТ с использованием ооцитов пациентки и переноса свежих эмбрионов оказалась сравнима с таковой среди репрезентативной выборки женщин США, включенных в реестр Национального органа надзора за ростом семей. Однако в ряде подгрупп беременностей после ВРТ — при использовании кломифена для стимуляции яичников и при переносе размороженных эмбрионов — риск спонтанных выкидышей оказался умеренно повышен. Следует отметить, что все проведенные исследования базируются на потерях клинически подтвержденных беременностей.

Многоплодная беременность и роды

Одним из наиболее хорошо известных факторов риска, связанных с ВРТ, является многоплодие. Установлено, что при 37% всех беременностей после ВРТ, полученных в США в 2001 г., во время раннего УЗИ было обнаружено более 1 сердцебиения [1]. И эта цифра может быть занижена, поскольку в 5 % случаев число плодов не удается установить из-за прерывания беременности на раннем сроке. Среди беременностей, завершившихся родами живым плодом, 36% были многоплодными. Анализ каждого новорожденного показал, что 54% детей, рожденных после ВРТ в 2000 г., были от многоплодной беременности — это в 18 раз превышает аналогичный показатель в общей популяции США. Хотя роды после ВРТ составляют всего 1% всех родов в США, они являются причиной 14% всех многоплодных родов.

Несмотря на то что львиная доля многоплодных беременностей после ВРТ является dizиготной в связи с переносом нескольких эмбрионов, вызывают беспокойство монозиготные двойни, появляющиеся вследствие дробления эмбриона. В 1987 г. Derom и коллеги [20] выявили 2-кратное повышение частоты монозиготных двоен после применения препаратов для индукции овуляции, в большинстве случаев без ВРТ. Последующие исследования выявили повышенную встречаемость монозиготных двоен (от 1 до 5%) среди родов после ВРТ [21—23] по сравнению с наблюдаемой в популяции (около 0,4%). Эти данные подтверждаются исследованиями на животных, выявившими повышенный риск монозиготных двоен после культивирования *in vitro* и манипуляций с эмбрионами [24, 25]. Два специфических этапа ВРТ частично приводят к повыше-

нию риска: вспомогательный хэтчинг (применение химических, лазерных или механических средств с целью помочь эмбриону освободиться от *zona pellucida*) [26] и культивирование до стадии бластоцисты [27].

Перинатальные исходы: низкий вес при рождении и преждевременные роды

Помимо известной связи между ВРТ и многоплодными родами, многочисленные исследования свидетельствуют о повышенном риске низкого веса при рождении (НВР), очень низкого веса при рождении (ОНВР), преждевременных родов и задержки внутриутробного развития у детей от одноплодных родов после ВРТ по сравнению с детьми после естественного зачатия. К ним относятся популяционные исследования, сравнивающие ожидаемую и реальную частоту различных исходов среди детей после ВРТ в странах, где ведется учет ВРТ, [14, 15, 28—30] и тщательно спланированные анализы из клинических подразделений, сравнивающие детей от одноплодных беременностей после ВРТ с контрольной группой не-ВРТ [31, 32]. В этих исследованиях учитывали и проводили поправку на ряд потенциально влияющих факторов, включая возраст и анамнез родов. Хотя полученные результаты выглядят достаточно убедительно, остается вопрос: вызван этот риск лечением или связан с имеющимся бесплодием?

В нескольких исследованиях предполагают, что это влияние лечения. В одной из работ было установлено, что дети от одноплодных беременностей, полученных в результате лечения бесплодия, имеют в 2 раза выше риск НВР по сравнению с детьми, зачатыми спустя 3 и более месяцев после того, как лечение бесплодия было прекращено [33]. Однако это наблюдение ограничено существенными различиями между супругами, которым удалось зачать ребенка без лечения, и нуждающимися в лечении. В двух исследованиях было выявлено повышение риска НВР и преждевременных родов пропорционально степени лечения: от его отсутствия и индукции овуляции до ВРТ [31, 32]. Недавно мы установили, что в США у детей от одноплодных беременностей после ВРТ в 2 раза выше риск НВР и ОНВР по сравнению с ожидаемым, определенным на основании риска в общей популяции женщин репродуктивного возраста в тот же период времени [28]. Несмотря на некоторые вариации, повышенный риск НВР и ОНВР был установлен у детей всех бесплодных пациенток. Кроме того, риск оказался повышен даже в подгруппе детей, полученных из предположительно здоровых гамет (ооциты доноров и сперма фертильных мужчин) или вынашиваемых предположительно здоровыми

женщинами (фертильные женщины, прибегнувшие к ВРТ из-за мужского фактора бесплодия).

Другие исследования предполагают наличие влияния бесплодия. В 2 работах был выявлен повышенный риск преждевременных родов и НВР после беременностей, наступивших без лечения после длительного бесплодия [34, 35]. В другом исследовании установили, что женщины, обратившиеся за советом или обследованием для наступления беременности, но не получавшие лечение, имеют высокий риск рождения детей с ОНВР по сравнению с контрольной группой без снижения фертильности [36].

Перинатальная и детская заболеваемость и смертность

Помимо влияния на массу тела при рождении и продолжительность беременности, в ряде последних исследований было установлено, что дети после ВРТ имеют повышенный риск различных неспецифических и специфических неблагоприятных для здоровья состояний, включая низкую оценку по шкале Апгар [29], более длительное пребывание в клинике [29], последующие госпитализации [37], специфические заболевания, такие как внутрижелудочковое кровоизлияние [38], и перинатальную смертность [29, 39]. Однако в большинстве исследований не установлено, связан ли этот риск с многоплодием, преждевременными родами и НВР или на самом деле является следствием одного из этих факторов. Исключением является исследование внутрижелудочковых кровоизлияний, спланированное по типу случай—контроль [38]. Случаи внутрижелудочковых кровоизлияний и контрольные случаи были тщательно подобраны по сроку беременности и весу при рождении и включали равное соотношение многоплодных родов. Несмотря на это, скорректированный коэффициент риска внутрижелудочкового кровоизлияния после лечения бесплодия (чаще всего ЭКО) оказался выше 4 и был статистически значим. Не установлено, явилось ли это влиянием самого бесплодия или его лечения, поэтому требуется проведение исследований для подтверждения этих данных. Тем не менее высока вероятность того, что дети, рожденные в результате ВРТ, имеют повышенный риск перинатальной заболеваемости по сравнению с естественно зачатыми детьми из-за сниженного гестационного возраста и задержки развития.

Пороки развития

Многочисленные исследования были посвящены поиску связи между лечением методами ВРТ и пороками развития и привели к неоднозначным результатам. Эта противоречивость мо-

жет быть следствием методологических ограничений, включая низкую статистическую силу, недостаточную для того, чтобы обнаружить повышение риска специфических пороков развития, в том числе в ряде подгрупп детей, различные методы диагностики в основной и контрольной группах, а также отсутствие сведений о других провоцирующих факторах.

В двух недавних исследованиях сделан акцент на некоторых из этих методологических ограничений. Hansen и коллеги [40] провели популяционное исследование в Западной Австралии и установили частоту пороков развития у детей после ИКСИ и ЭКО около 9%, а после естественного зачатия — около 4%. Выявленное различие наблюдалось и после поправки на одноплодные беременности и своевременные роды, а также другие факторы, включая возраст матери и паритет. Те же самые сведения были использованы для систематизации пороков развития во всех группах детей. При раздельном анализе с исключением пороков развития, выявляемых при тщательном наблюдении, и с включением данных об исходах беременности результаты оказались такими же. Однако в исследовании не дифференцировали пациенток, прошедших лечение, и не леченых бесплодных женщин.

В шведском исследовании [41] также обнаружили повышение частоты пороков развития у детей, рожденных после ВРТ (ЭКО и ИКСИ). Риск оставался повышен после корректировки с учетом года рождения, возраста матери, анамнеза родов и только одноплодных беременностей. При этом риск не повышался после поправки на период непреднамеренного бесплодия. Исследователи сделали вывод, что повышенный риск связан с бесплодием, а не с его лечением.

Важно отметить, что в указанном выше исследовании, так же как и в других, связь с ВРТ была больше выражена для некоторых специфических пороков развития, чем для всех пороков в целом: гипоспадия [41, 42], пороки развития мочеполовой системы [40, 43], пороки нервной трубки [30, 41], пороки желудочно-кишечного тракта [41], пороки костно-мышечной системы [40, 44], хромосомные аномалии [40] и пороки сердечно-сосудистой системы [40, 44, 45].

Нарушения импринтинга

Генетический импринтинг представляет собой механизм регуляции генов, при котором экспрессируется только одна из копий родительских генов. Этот процесс опосредован метилированием ДНК и играет важную роль в эмбриогенезе и дальнейшем развитии. Повреждение нормального механизма импринтинга проявляется большим количеством болезней человека. Недавно появи-

лись опасения, что ВРТ могут привести к нарушениям импринтинга, поскольку в 3 исследованиях было заявлено о возможной связи между ВРТ и синдромом Beckwith—Wiedemann [46—48]. Этот синдром характеризуется макрогlossией, дефектами передней брюшной стенки, повышенным ростом, специфическими чертами лица, гипогликемией и предрасположенностью к опеределенным видам рака. Наследование является комплексным, однако в основе большинства случаев лежат молекулярные изменения в метилировании ДНК экспрессирующихся генов. В одном из исследований изучали детей из Регистра синдрома Beckwith—Wiedemann в США [46], в других проводили молекулярную диагностику синдрома Beckwith—Wiedemann в специализированных центрах Великобритании [47] и Франции [48]. Во всех работах обнаружили существенное (3—6-кратное) повышение частоты использования ВРТ для рождения детей с синдромом Beckwith—Wiedemann по сравнению с использованием ВРТ в общей популяции соответствующих стран. В целом объемы выборок были небольшими. Более того, в регистр США включена меньшая часть всех случаев синдрома Beckwith—Wiedemann в популяции. Не исключена возможность систематической ошибки, поскольку в регистрах генетических заболеваний чаще участвуют пациенты с высоким социально-экономическим статусом. В двух исследованиях, базирующихся на данных консультационных центров, невозможно оценить систематическую ошибку из-за того, что исследованные случаи не отражают состояние всей популяции.

Описания случаев также создали повод для беспокойства. В одном из них у 1 из 91 ребенка, зачатого после криоконсервации эмбрионов, был обнаружен синдром Beckwith—Wiedemann [49]. В другом синдром был выявлен у 1 из 73 детей после ЭКО и ИКСИ [50]. Распространенность данного синдрома составляет 1 на 14 000 родов (Wiedemann H.R. Frequency of Beckwith—Wiedemann syndrome in Germany: rate of hemihyperplasia and of tumours in affected children [letter]. Eur J Pediatr 1997;156: 251). Кроме того, случаи синдрома Angelman, вторичного по отношению к случайным дефектам импринтинга материнских хромосом, зафиксированы среди детей, рожденных после ИКСИ [51, 52]. Наконец, работы по изучению эмбрионов млекопитающих, включая овец и мышей, также выявили связь между культивированием *in vitro* и нарушениями импринтинга [53, 54].

Напротив, ряд молекулярных исследований, выполненных Manning и коллегами, не выявил повышения частоты нарушений импринтинга хромосом небольшой выборки детей, рожденных после ИКСИ [55], а также сперматозоидов, полученных для ИКСИ [56].

Рак у детей

Небольшое число исследований посвящено изучению риска развития рака у детей, рожденных в результате применения ВРТ. В двух исследованиях, где наблюдали детей до 4 и 6 лет соответственно и оценивали все виды рака, не выявили повышения риска его развития у детей после ВРТ [57, 58]. Однако недавно Moll и коллеги [59] при изучении популяционного реестра в Нидерландах, где зарегистрировано 95% всех случаев ретинобластомы в стране, выявили 5 случаев ретинобластомы у детей, рожденных после ВРТ, в то время как ожидаемая встречаемость для этих детей составила 0,7 случая. Эти данные вызывают интерес, тем более что данное исследование вряд ли подвержено систематическим ошибкам. Кроме того, предполагается прямая связь между применением гормональных препаратов для лечения бесплодия и развитием нейробластомы у детей [60, 61].

Показатели развития

Многочисленные исследования показали, что дети, зачатые путем ВРТ, развиваются нормально по ряду показателей здоровья, включая неврологическое и психическое развитие и учебные навыки (см. обзор Olivennes и коллег [62]). Однако интерпретация результатов ограничена большим количеством методологических упущений, главным образом малым объемом выборок и, как следствие, ограниченной статистической силой. Во многих работах также не исключены ошибки отбора, поскольку часто в исследования оказывается включена лишь небольшая часть родов после ВРТ по данным некоторых клиник. Кроме того, в некоторых исследованиях группа сравнения либо отсутствует, либо неадекватна основной группе, а также высок процент потерь в процессе наблюдения. Изучение показателей развития требует определенных усилий, поскольку между родами и клиническим обследованием или диагнозом проходит много времени. Например, задержка умственного развития не может быть достоверно установлена до 3 лет, и у большей части детей когнитивные расстройства и умеренные нарушения не выявляются до школьного возраста. Трудно изучаемыми исходами являются пубертатный период и некоторые аспекты, связанные с фертильностью у взрослых.

Имеется ряд положительных наблюдений. В недавнем тщательно спланированном исследовании изучали неврологические последствия у 5600 детей, зачатых после ВРТ, и 11 000 детей, соответствующим образом подобранных для контроля [63]. Авторы обнаружили статистически значимое повышение риска церебрального паралича и воз-

можной задержки развития: коэффициент вероятности для обоих состояний составил около 4. После ограничения анализа до одноплодных беременностей и корректировки с учетом НВР, риск оставался повышен, однако конфиденциальный интервал был широким и включал 1,0.

Резюме

В таблице представлена суммарная информация о связи между лечением методами ВРТ и неблагоприятными последствиями для здоровья рожденных детей. Классификация доказательств умышленно обобщена, носит качественный характер и ограничена интерпретацией авторов, которая проводилась на основании обзора методик и эмпирических данных. Приведенная классификация предназначена служить стимулом для систематической и эмпирической оценки взаимосвязи между лечением методами ВРТ и его исходом. По существу для каждого исхода мы предполагаем проведение дальнейших исследований, включая систематизированные обзоры литературы, длительное и тщательное наблюдение и изучение специфических моментов. Нашей целью было создать ощущение глобального взгляда на все исходы, а не проводить систематический обзор каждого из них. На сегодняшний день существуют убедительные доказательства того, что лечение методами ВРТ может повысить риск некоторых неблагоприятных исходов, в том числе кратковременного влияния на эмбрион в среде культивирования, многоплодной беременности и родов, как моно-, так и ди- и более зиготных. Выявлена несомненная связь между повышением риска хромосомных аномалий при беременности после ИКСИ, а также НВР и преждевременных родов среди всех одноплодных беременностей после ВРТ. Однако остается неясным, является ли повышение этих рисков для детей прямым следствием лечения, или оно связано с бесплодием родителей. Для некоторых исходов данные являются только предположительными из-за малого числа наблюдений и недостаточных размеров выборки: специфические перинатальные заболевания, пороки развития, задержка развития и ретинобластома. Доказательства повышения частоты самопроизвольных выкидышей после ВРТ неоднородны и малоубедительны, по сравнению с подгруппами пациенток, принимавших кломифен, и у которых беременность наступила после переноса размороженных эмбрионов. Очевидность нарушений импринтинга неубедительна. Что касается раковых заболеваний (кроме ретинобластомы), хронических болезней, расстройств поведения и обучаемости, а также репродуктивного здоровья, то на сегодняшний день имеется недостаточно практических сведений,

Резюме существующих сегодня доказательств связи между лечением методами ВРТ и неблагоприятными исходами для здоровья новорожденных и детей

	Важные моменты дизайна исследований	Нерешенные вопросы/необходимые дальнейшие шаги
Убедительные доказательства повышения риска из-за прямого влияния лечения		
Влияние на эмбрионы различных культуральных сред	Экспериментальные работы, хорошо известные кратковременные исходы	Систематические обзоры возможного влияния различных компонентов; нужно продолжить исследования, т.к. среды постоянно совершенствуются; необходимы исследования, чтобы понять, каким образом оказывается влияние на здоровье детей, зачатых из эмбрионов
Многоплодные беременности и роды: dizиготные, тризиготные и т.д.	Явная биологическая связь с переносом нескольких эмбрионов; сильная ассоциация — риск в 15—20 раз выше ожидаемого	Необходимо продолжить мониторинг за риском многоплодных родов в популяции, поскольку появляются новые методики ВРТ и продолжает расти частота имплантации эмбрионов; могут быть полезными систематические обзоры, например, о дополнительных факторах риска многоплодия помимо числа переносимых эмбрионов, и частоте успешных попыток при селективном переносе одного эмбриона
Многоплодные беременности и роды: монозиготные	Экспериментальные данные животных моделей и у человека; риск в 2,5—12,5 раза превышает ожидаемый; некоторые этапы лечения частично вызывают повышение риска	Необходимо продолжить изучение специфических этапов лечения, предрасполагающих к расщеплению эмбрионов; мониторинг за беременностями после ВРТ в популяции должен проводиться более тщательно, с учетом числа зигот
Убедительные доказательства повышения риска, неопределенность относительно прямого влияния лечения		
Хромосомные аномалии при беременностях после ИКСИ	Экспериментальные данные, свидетельствующие о цитогенетических аномалиях после оплодотворения, однако связь не понятна; стабильные доказательства повышения частоты хромосомных аномалий при беременностях после ИКСИ, однако не достаточно данных, чтобы исключить связь с бесплодием	Необходимо продолжить исследования для разграничения влияния самого бесплодия от влияния метода его лечения
Некоторые доказательства повышения риска, неопределенность относительно прямого влияния лечения		
Низкий вес при рождении и преждевременные роды при одноплодных беременностях	Стабильная связь, выявляемая при многочисленных наблюдениях; во многих из них проводилась поправка на такие важные факторы, как возраст и паритет; изучения влияния бесплодия и его лечения противоречивы и потенциально ограничены неизмеримыми различиями между женщинами, забеременевшими после лечения и без него; ретроспективный анализ подгрупп, получавших и не получавших лечение, предполагает неспецифическое влияние лечения	Возможно проведение систематического обзора современных доказательств, полученных из наблюдений; необходимо продолжить исследования для разграничения влияния самого бесплодия от влияния метода его лечения
Неонатальная заболеваемость	Изучение внутрижелудочковых кровоизлияний выявило тесную связь с ЭКО, независимо от числа плодов, срока беременности и веса при рождении; в других исследованиях предполагают увеличение перинатальной заболеваемости и смертности, при этом недостаточно освещают роль веса при рождении и преждевременных родов	Требуются дальнейшие исследования специфической заболеваемости с большим объемом выборки и числом данных, чтобы оценить независимое влияние других факторов; необходимо продолжить исследования для разграничения влияния самого бесплодия от влияния метода его лечения; в настоящее время нет необходимости в систематических обзорах

Продолжение таблицы см. на стр. 16

Продолжение таблицы

	Важные моменты дизайна исследований	Нерешенные вопросы/необходимые дальнейшие шаги
Пороки развития	Противоречивые результаты исследований, методологические ограничения, включая низкую статистическую силу, в частности, при изучении некоторых подгрупп (одноплодные беременности) и редких пороков, различия в диагностике и недостаток данных о влияющих факторах, два недавних популяционных исследования, имеющие многие из данных ограничений, выявили повышение риска пороков развития среди детей после ВРТ	Возможен систематический обзор доказательств, полученных на сегодняшний день из наблюдений, дальнейшее изучение риска, в частности, специфических пороков развития, дальнейшие исследования для разграничения влияния самого бесплодия от влияния метода его лечения
Нарушения физического и психического развития	Большинство опубликованных исследований, выявивших нормальное развитие детей после ВРТ, страдают от методологических ограничений, включая низкую статистическую силу, возможные ошибки при отборе, отсутствие или неадекватность группы сравнения, высокая частота потерь в процессе наблюдения; недавнее исследование с более тщательным обследованием, включая адекватную контрольную группу, выявило повышение риска церебрального паралича и задержки развития	Необходимы дальнейшие исследования, в частности, специфических нарушений; дальнейшие исследования для разграничения влияния самого бесплодия от влияния метода его лечения; возможно проведение систематического обзора, однако число исследований, удовлетворяющих критериям включения, в настоящее время довольно ограничено
Ретинобластома	Изучение данных из популяционных регистров выявило 7-кратное повышение частоты ретинобластомы среди детей, зачатых после ВРТ	Необходимы дальнейшие исследования, подтверждающие данную связь, нужно продолжить исследования для разграничения влияния самого бесплодия от влияния метода его лечения; в настоящее время нет необходимости в систематических обзорах
Мало или слабые доказательства влияния (существующих исследований недостаточно, чтобы сделать вывод)		
Самопроизвольные выкидыши (возможно повышение риска при приеме кломифена или переносе размороженных эмбрионов)	Результаты исследований противоречивы; интерпретация затруднена из-за непоследовательных определений и отсутствия или неадекватности поправки на возраст и другие факторы; недавнее исследование, проведенное в США с более тщательным анализом, показало, что риск спонтанных выкидышей после ВРТ сравним с таковым при естественном зачатии; возможным исключением являются беременности после индукции овуляции кломифеном или после переноса размороженных эмбрионов	Систематический обзор может быть частично полезен, если различные режимы лечения методами ВРТ будут проанализированы отдельно; необходим длительный мониторинг и исследование популяции
Нарушения импринтинга	Исследования на животных доказывают наличие влияния; существующие на сегодняшний день исследования на людях основаны на данных регистров с неполной и, возможно, ошибочной информацией и на описаниях случаев	Необходимы дальнейшие исследования, касающиеся методологических аспектов проведения таких работ, разграничения влияния бесплодия и его лечения; систематический обзор, скорее всего, на сегодняшний день не внесет ясности
Отсутствуют или крайне мало доказательств влияния (существующих исследований недостаточно, чтобы сделать вывод)		
Рак у детей, помимо ретинобластомы	В двух исследованиях не обнаружили повышения риска для всех видов рака; полученные сведения противоречат исследованию, касающемуся ретинобластомы (см. выше)	Требуется проведение исследований, обладающих достаточной статистической силой для выявления риска рака конкретной локализации; систематический обзор, скорее всего, на сегодняшний день не внесет ясности
Другие хронические заболевания	Существующие исследования не имеют достаточной длительности наблюдения, чтобы выявить хронические заболевания	Необходимы исследования с адекватным объемом выборки, длительностью наблюдения и методами исследования

Продолжение таблицы см. на стр. 17

Продолжение таблицы

	Важные моменты дизайна исследований	Нерешенные вопросы/необходимые дальнейшие шаги
Нарушения поведения и обучаемости	Большинство из опубликованных исследований, свидетельствующих о нормальном развитии детей, имеют ряд методологических недостатков: низкую статистическую силу, возможные ошибки отбора, отсутствие или неадекватность группы сравнения, большие потери в процессе наблюдения	Необходимы исследования с адекватным объемом выборки, длительностью наблюдения и методами исследования
Влияние на половое созревание и фертильность	Существующие исследования не имеют достаточной длительности наблюдения, чтобы оценить фертильность	Необходимы исследования с адекватным объемом выборки, длительностью наблюдения и методами исследования

однако, учитывая имеющиеся данные, требуется проведение дальнейших исследований.

Заключение

Существующие убедительные доказательства предполагают наличие связи между лечением методами ВРТ и нарушением нормального развития человека. В основе для этих доказательств лежат экспериментальные лабораторные исследования, модели на животных, изучение взаимосвязей, описание случаев, ретроспективные когортные исследования, исследования случай—контроль. Важно отметить, что несмотря на множество пробелов в имеющихся сведениях, нельзя утверждать об отсутствии неблагоприятного влияния ни для одного из исходов и, следовательно, преждевременно интерпретировать доказательства в пользу безопасности ВРТ для многих отделенных результатов, не имея достаточно данных.

Дальнейшие исследовательские начинания должны быть направлены на устранение методологических ограничений, присутствующих в последних работах. Двумя насущными проблемами являются выбор дизайна исследования и анализ лечения методами ВРТ в плане потенциальной токсичности для репродуктивной системы и дальнейшего развития. Что касается дизайна исследования, то необходим акцент на проспективные исследования, куда супруги должны быть включены до зачатия и наблюдаться в процессе зачатия, беременности и родов для полноценной оценки состояния здоровья ребенка. Отбор супругов перед зачатием позволит временно систематизировать нарушения фертильности и исход беременности, проспективно собрать различные сведения (биологические образцы, анкеты, дневники, лечение) и проанализировать разные исходы (например, выкидыш, беременность, роды). Возможность получения сведений о беременностях, наступивших без лечения у супругов с нарушениями фертильности крайне низка. Более

того, тяжесть бесплодия у супругов, зачавших после лечения и естественным путем, может существенно различаться. Следовательно, нереально спланировать адекватное рандомизированное контролируемое исследование, позволяющее разделить влияние бесплодия и его лечения. В этом отношении пока трудно спланировать проспективное исследование, однако тщательный и полный сбор информации о факторах бесплодия, возможно, позволит скорректировать статистический анализ для оценки этого влияния. Несмотря на то что проспективный дизайн исследования является оптимальным, для редких исходов, таких как синдром Beckwith—Wiedemann, польза проспективных исследований меньше, чем наблюдений по типу случай—контроль. Кроме того, желательно проведение ретроспективных когортных исследований для получения ряда промежуточных данных об отдаленных исходах, таких как половое созревание и фертильность. Наконец, и для проспективных, и для ретроспективных исследований необходимо тщательное длительное наблюдение для оценки всего диапазона возможных нарушений развития.

Возрастающая частота использования ВРТ совместно с ростом частоты успешных исходов привели к увеличению когорты детей, зачатых с помощью ВРТ. Следовательно, все большую необходимость и важность приобретают тщательно спланированные исследования, решающие описанные выше методологические проблемы. Если дети, зачатые с помощью ВРТ, относятся к группе риска, может возникнуть необходимость в проведении скрининга и тщательного наблюдения. Кроме того, необходимы более скрупулезные исследования для определения этапов лечения ВРТ, которые можно усовершенствовать с целью снижения риска некоторых исходов.

Перевод с англ. А. Смирновой

ЛИТЕРАТУРА

- Centers for Disease Control and Prevention, American Society for Reproductive Medicine, Society for Assisted Reproductive Technology, RESOLVE. 2001 assisted reproductive technology success rates: national summary and fertility clinic reports. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention; 2003.
- Coates A., Rutherford A.J., Hunter H., Leese H.J. Glucose-free medium in human in vitro fertilization and embryo transfer: a large-scale, prospective, randomized clinical trial. *Fertil Steril* 1999; 72: 229–32.
- Schini S.A., Bavister B.D. Two-cell block to development of cultured hamster embryos is caused by phosphate and glucose. *Biol Reprod* 1988; 39: 1183–92.
- Thompson J.G., Simpson A.C., Pugh P.A., Tervit H.R. Requirement for glucose during in vitro culture of sheep preimplantation embryos. *Mol Reprod Dev* 1992; 31: 253–7.
- Conaghan J., Handyside A.H., Winston R.M., Leese H.J. Effects of pyruvate and glucose on the development of human preimplantation embryos in vitro. *J Reprod Fertil* 1993; 99: 87–95.
- Khosla S., Dean W., Reik W., Feil R. Epigenetic and experimental modifications in early mammalian development: Part II. Culture of preimplantation embryos and its long-term effects on gene expression and phenotype [review]. *Hum Reprod Update* 2001; 7: 419–27.
- Guerin P., El Mouatassim S., Menezo Y. Oxidative stress and protection against reactive oxygen species in the pre-implantation embryo and its surroundings [review]. *Hum Reprod Update* 2001; 7: 175–89.
- Devreker F., Hardy K., Van den Bergh M. et al. Amino acids promote human blastocyst development in vitro. *Hum Reprod* 2001; 16: 749–56.
- Lane M., Gardner D.K. Differential regulation of mouse embryo development and viability by amino acids. *J Reprod Fertil* 1997; 109: 153–64.
- Simpson J.L., Lamb D.J. Genetic effects of intracytoplasmic sperm injection review. *Semin Reprod Med* 2001; 19: 239–49.
- Bonduelle M., Liebaers I., Deketelaere V. et al. Neonatal data on a cohort of 2889 infants born after ICSI (1991–1999) and of 2995 infants born after IVF (1983–1999). *Hum Reprod* 2002; 17: 671–94.
- Dickey R.P., Taylor S.N., Curole D.N. et al. Incidence of spontaneous abortion in clomiphene pregnancies. *Hum Reprod* 1996; 11: 2623–8.
- Balen A.H., Tan S.L., MacDougall J., Jacobs H.S. Miscarriage rates following in vitro fertilization are increased in women with polycystic ovaries and reduced by pituitary desensitization with buserelin. *Hum Reprod* 1993; 8: 959–64.
- Pregnancies and births resulting from in vitro fertilization: French national registry, analysis of data 1986 to 1990. FIVNAT (French In Vitro National). *Fertil Steril* 1995; 64: 746–56.
- Westergaard H.B., Johansen A.M., Erb K., Andersen A.N. Danish National In-Vitro Fertilization Registry 1994 and 1995: a controlled study of births, malformations and cytogenetic findings. *Hum Reprod* 1999; 14: 1896–902.
- Australian Institute of Health and Welfare, Sydney Children's Hospital Randwick, University of New South Wales. Assisted conception, Australia and New Zealand 1999 and 2000. Available at: <http://www.npsu.unsw.edu.au/ac6high.htm>. Retrieved March 14, 2004.
- Human Fertilisation and Embryology Authority. Ninth annual report and accounts 2000. London: Human Fertilisation and Embryology Authority 2000.
- Schieve L.A., Tatham L., Peterson H.B. et al. Spontaneous abortion among pregnancies conceived using assisted reproductive technology in the United States. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 959–67.
- Reynolds M.A., Schieve L.A., Martin J.A. et al. Trends in multiple births conceived using assisted reproductive technology, US, 1997–2000. *Pediatrics* 2003; 111: 1159–62.
- Derom C., Vlietinck R., Derom R. et al. Increased monozygotic twinning rate after ovulation induction [published erratum appears in *Lancet* 1987; 2: 170]. *Lancet* 1987; i: 1236–8.
- Derom R., Derom C., Vlietinck R. The risk of monozygotic twinning. In: Blickstein I., Keith L.G. editors. Iatrogenic multiple pregnancy: clinical implications. NY: The Parthenon Publishing Group 2001.
- Blickstein I., Verhoeven H.C., Keith L.G. Zygotic splitting after assisted reproduction. *N Engl J Med* 1999; 340: 738–9.
- Schachter M., Raziel A., Friedler S. et al. Monozygotic twinning after assisted reproductive techniques: A phenomenon independent of micromanipulation. *Hum Reprod* 2001; 16: 1264–9.
- Chida S. Monozygous double inner cell masses in mouse blastocysts following fertilization in vitro and in vivo. *J In Vitro Fertil Emb Transf* 1990; 7: 177–9.
- Talansky B.E., Gordon J.W. Cleavage characteristics of mouse embryos inseminated and cultured after zona pellucida drilling. *Gamete Res* 1988; 21: 277–87.
- Schieve L.A., Meikle S.F., Peterson H.B. et al. Does assisted hatching pose a risk for monozygotic twinning in pregnancies conceived through in vitro fertilization? *Fertil Steril* 2000; 74: 288–94.
- Milki A.A., Jun S.H., Hinckley M.D. et al. Incidence of monozygotic twinning with blastocyst transfer compared to cleavage-stage transfer. *Fertil Steril* 2003; 79: 503–6.
- Schieve L.A., Meikle S.F., Ferre C. et al. Low and very low birth weight in infants conceived with use of assisted reproductive technology. *N Engl J Med* 2002; 346: 731–7.
- Klemetti R., Gissler M., Hemminki E. Comparison of perinatal health of children born from IVF in Finland in the early and late 1990s. *Hum Reprod* 2002; 17: 2192–8.
- MRC Working Party on Children Conceived by In Vitro Fertilisation. Births in Great Britain resulting from assisted conception, 1978–87. *BMJ* 1990; 300: 1229–33.
- Olivennes F., Rufat P., Andre B. et al. The increased risk of complication observed in singleton pregnancies resulting from in vitro fertilization (IVF) does not seem to be related to the IVF method itself. *Hum Reprod* 1993; 8: 1297–300.
- Wang J.X., Norman R.J., Kristiansson P. The effect of various infertility treatments on the risk of preterm birth. *Hum Reprod* 2002; 17: 945–9.
- Sundstrom I., Ildgruben A., Hogberg U. Treatment-related and treatment-independent deliveries among infertile couples, a long-term follow-up. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997; 76: 238–43.
- Henriksen T.B., Baird D.D., Olsen J. et al. Time to pregnancy and preterm delivery. *Obstet Gynecol* 1997; 89: 594–9.
- Williams M.A., Goldman M.B., Mittendorf R., Monson R.R. Subfertility and the risk of low birth weight. *Fertil Steril* 1991; 56: 668–71.
- McElrath T.F., Wise P.H. Fertility therapy and the risk of very low birth weight. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 600–5.
- Ericson A., Nygren K.G., Olausson P.O., Kallen B. Hospital care utilization of infants born after IVF. *Hum Reprod* 2002; 17: 929–32.
- Linder N., Haskin O., Levit O. et al. Risk factors for intraventricular hemorrhage in very low birth weight premature infants: a retrospective case-control study. *Pediatrics* 2003; 111: e590–5.
- Draper E.S., Kurinczuk J.J., Abrams K.R., Clarke M. Assessment of separate contributions to perinatal mortality of infertility history and treatment: a case-control analysis. *Lancet* 1999; 353: 1746–9.
- Hansen M., Kurinczuk J.J., Bower C., Webb S. The risk of major birth defects after intracytoplasmic sperm injection and in vitro fertilization. *N Engl J Med* 2002; 346: 725–30.
- Ericson A., Kallen B. Congenital malformations in infants born after IVF: a population-based study. *Hum Reprod* 2001; 16: 504–9.
- Wennerholm U.B., Bergh C., Hamberger L. et al. Incidence of congenital malformations in children born after ICSI. *Hum Reprod* 2000; 15: 944–8.
- Wood H.P., Trock B.P., Gearhart J.P. In vitro fertilization and the cloacal-bladder exstrophy-epispadias complex: Is there an association? *J Urol* 2003; 169: 1512–5.
- Anthony S., Buitendijk S.E., Dorrepaal C.A. et al. Congenital malformations in 4224 children conceived after IVF. *Hum Reprod* 2002; 17: 2089–95.
- Koivurova S., Hartikainen A.L., Gissler M. et al. Neonatal outcome and congenital malformations in children born after in vitro fertilization. *Hum Reprod* 2002; 17: 1391–8.
- DeBaun M.R., Niemitz E.L., Feinberg A.P. Association of in vitro fertilization with Beckwith-Wiedemann syndrome and epigenetic alterations of LIT1 and H19. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 156–60.
- Maher E.R., Brueton L.A., Bowdin S.C. et al. Beckwith-Wiedemann syndrome and assisted reproduction technology (ART) [published erratum appears in *J Med Genet* 2003; 40: 304]. *J Med Genet* 2003; 40: 62–4.
- Gicquel C., Gaston V., Mandelbaum J. et al. In vitro fertilization may increase the risk of Beckwith-Wiedemann syndrome related to the abnormal imprinting of the KCN10T gene. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 1338–41.

49. *Sutcliffe A.G., D'Souza S.W., Cadman J. et al.* Minor congenital anomalies, major congenital malformations and development in children conceived from cryopreserved embryos. *Hum Reprod* 1995; 10: 3332–7.
50. *Olivennes F., Mannaerts B., Struijs M. et al.* Perinatal outcome of pregnancy after GnRH antagonist (ganirelix) treatment during ovarian stimulation for conventional IVF or ICSI: A preliminary report. *Hum Reprod* 2001; 16: 1588–91.
51. *Cox G.F., Burger J., Lip V. et al.* Intracytoplasmic sperm injection may increase the risk of imprinting defects. *Am J Hum Genet* 2002; 71: 162–4.
52. *Orstavik K.H., Eiklid K., van der Hagen C.B. et al.* Another case of imprinting defect in a girl with Angelman syndrome who was conceived by intracytoplasmic sperm injection. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 218–9.
53. *Young L.E., Fernandes K., McEvoy T.G. et al.* Epigenetic change in IGF2R is associated with fetal overgrowth after sheep embryo culture. *Nat Genet* 2001; 27: 153–4.
54. *Doherty A.S., Mann M.R., Tremblay K.D. et al.* Differential effects of culture on imprinted H19 expression in the preimplantation mouse embryo. *Biol Reprod* 2000; 62: 1526–35.
55. *Manning M., Lissens W., Bonduelle M. et al.* Study of DNA-methylation patterns at chromosome 15q11-q13 in children born after ICSI reveals no imprinting defects. *Mol Hum Reprod* 2000; 6: 1049–53.
56. *Manning M., Lissens W., Liebaers I. et al.* Imprinting analysis in spermatozoa prepared for intracytoplasmic sperm injection (ICSI). *Int J Androl* 2001; 24: 87–94.
57. *Klip H., Burger C.W., de Kraker J., van Leeuwen F.E.* for the OMEGA-project group. Risk of cancer in the offspring of women who underwent ovarian stimulation for IVF. *Hum Reprod* 2001; 16: 2451–8.
58. *Bruinsma F., Venn A., Lancaster P. et al.* Incidence of cancer in children born after in vitro fertilization. *Hum Reprod* 2000; 15: 604–7.
59. *Moll A.C., Imhof S.M., Cruysberg J.R. et al.* Incidence of retino-blastoma in children born after in vitro fertilisation. *Lancet* 2003; 361: 309–10.
60. *Michalek A.M., Buck G.M., Nasca P.C. et al.* Gravid health status, medication use, and risk of neuroblastoma. *Am J Epidemiol* 1996; 143: 996–1001.
61. *Olshan A.F., Smith J., Cook M.N. et al.* Hormone and fertility drug use and the risk of neuroblastoma: a report from the Children's Cancer Group and the Pediatric Oncology Group. *Am J Epidemiol* 1999; 150: 930–8.
62. *Olivennes F., Fanchin R., Ledee N. et al.* Perinatal outcome and developmental studies on children born after IVF [review]. *Hum Reprod Update* 2002; 8: 117–28.
63. *Stromberg B., Dahlquist G., Ericson A. et al.* Neurological sequelae in children born after in vitro fertilisation: a population-based study. *Lancet* 2002; 359: 461–5.

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 — ответственный редактор журнала «Проблемы репродукции», Москва
ansh@corbina.ru, ansh@post.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

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

Продолжение на с. 33

О наследственном раке молочной железы, яичников и эндометрия (клиническая лекция)

Л.В. АКУЛЕНКО

Кафедра медицинской генетики и клинической биохимии Московского государственного медико-стоматологического университета, Центр генетической диагностики «Экзон», Москва

Представлены данные мировой литературы и собственных исследований, дающие полную картину современных достижений и перспектив в решении проблемы семейного рака органов женской репродуктивной системы (молочной железы, яичников и эндометрия). Приведены доказательства существования наследственных форм рака женской репродуктивной системы, описаны особенности их клинического течения, диагностические критерии, принципы индивидуальной и семейной профилактики.

Ключевые слова: канцерогенез, семейный рак, молочная железа, яичники, эндометрий, генетика, гены, BRCA1, BRCA2, генетическое консультирование, профилактика, мастэктомия, оофорэктомия.

Общие понятия о генетических механизмах канцерогенеза

Канцерогенез — многофакторный и многостадийный процесс, включающий в себя цепь генетических и эпигенетических повреждений клетки, приводящих в конечном итоге к выключению механизмов ответа клетки на нормальные ростовые ограничения со стороны организма-хозяина. Вначале клетка накапливает различные генетические изменения (мутации) вследствие хромосомных перестроек, амплификаций, точечных мутаций или вирусной интеграции. Эти события способствуют превращению нормальных генов (протоонкогенов) в онкогены.

Протоонкогены в норме стимулируют процессы клеточной пролиферации. Противоположную функцию — подавления опухолевого роста — выполняют гены-супрессоры, так называемые «антионкогены». Именно эти семейства генов подвержены различным генетическим поломкам, которые в свою очередь могут стать причиной бесконтрольного размножения клетки.

Процесс канцерогенеза проходит 5 стадий.

Стадия 1. Первичная мутация гена, которая активизирует ростовые факторы, стимулирующие деление клетки и дающие ей метаболическое преимущество, а также инактивирует функции антионкогенов и другие генетические структуры, отвечающие за контроль над клеткой со стороны других клеток.

Стадия 2. Селективный рост клона из одной клетки, получившей в результате первичной мутации ростовые преимущества и подверженности последующим мутациям.

Стадия 3. Селекция клеток, получивших ростовые преимущества, способствующая переходу

от доброкачественной гиперплазии тканей к автономному злокачественному росту.

Стадия 4. Появление множественных злокачественных клонов в результате дополнительных генных мутаций, обеспечивающих еще большую автономию от контролирующего действия гормонов и ростовых факторов.

Стадия 5. Появление сверхчувствительности злокачественных клеток к дополнительным генным мутациям, которые позволяют приобретать им свойства инвазии и автономного метастазирования.

Факторы, вызывающие генные мутации, которые в свою очередь приводят к малигнизации клетки, называют канцерогенами. Существует несколько классов канцерогенов:

- наследственные генетические дефекты, обуславливающие различные наследственные синдромы, ассоциированные с развитием злокачественных новообразований;
- ксенобиотики: промышленные, профессиональные, бытовые вредности (асбестовые волокна, бензолы, табак, алкоголь);
- хроническое воспаление (неспецифический язвенный колит и др.);
- ятрогенные факторы (цитостатики, облучение, эстрогены и др.);
- ионизирующая радиация;
- естественные пищевые загрязнители (токсины плесеней, грибы и др.).

Следует отметить, что непосредственно факторами окружающей среды, по-видимому, вызвано менее 10% злокачественных опухолей. В целом канцерогенез — процесс комплексный. Он может продолжаться много лет и прогрессировать лишь у некоторых людей, подверженных риску.

Общие понятия о наследственном и спорадическом раке

Предположение о возможности существования наследственных форм рака впервые высказал А. Warthin еще в 1913 г. Он описал 4 семьи, в которых рак желудка наблюдался в пяти поколениях в соответствии с сегрегацией простого менделирующего признака. Автор впервые ввел специальный термин для таких случаев — «раковая семья».

В 40—50-х годах XX в. количество публикаций, констатирующих факт семейной агрегации рака как одной и той же, так и разных анатомических локализаций, заметно увеличилось. Некоторые клиницисты интуитивно расценивали подобные ситуации как показание для профилактической операции у непораженных членов семьи. Например, выполнялась мастэктомия или оофорэктомия здоровым женщинам, достигшим возраста 35 лет и имевшим детей, чьи матери и/или сестры страдали раком молочной железы или яичников. Такая процедура иногда действительно оправдывала себя, поскольку позволяла выявить начальные признаки малигнизации в удаленных органах.

В эти же годы был установлен наследственный характер редких синдромов, предрасполагающих к развитию злокачественных новообразований: Гарднера, Коудена, Пейтца—Егерса, невоид-базально-клеточной карциномы, нейрофиброматоза и др.

Анализируя накопленные сведения, лишь некоторые авторы отстаивали мнение о существовании наследственного предрасположения к злокачественным новообразованиям. Большинство же исследователей объясняли феномен «раковой семьи» как статистический артефакт, связанный с избирательностью сообщений. С их точки зрения, семейная агрегация рака в некоторых семьях происходит случайно из-за широкой распространенности злокачественных новообразований в популяции или влияния определенных внутрисемейных факторов и никак не связана с наследственностью.

Для выяснения вопроса об истинной роли наследственных факторов в происхождении злокачественных новообразований требовались специальные генетические исследования, которые были проведены в 60—90-х годах XX в. В результате анализа тысяч родословных было показано, что в семьях пробандов, страдающих раком определенных локализаций, аналогичные опухоли встречаются в 3—4 раза чаще, чем в общей популяции или контрольной группе.

В 1972 г. А. Knudson и I. Strong выдвинули гипотезу о многоступенчатом мутационном процессе, лежащем в основе малигнизации клетки. На

основе анализа данных литературы о детских эмбриональных новообразованиях авторы пришли к выводу, что опухоли одной и той же локализации могут быть наследственными и ненаследственными (спорадическими), поскольку первоначальная мутация, необходимая для инициации канцерогенеза, может произойти как в половой (герминальной), так и в соматической клетке. Герминальная мутация с большой вероятностью может быть унаследована и присутствовать во всех соматических клетках потомков. Соматическая мутация унаследованной быть не может.

Авторы предположили, что герминальная мутация обуславливает наследственное предрасположение к возникновению злокачественной опухоли, однако для малигнизации клетки единственного мутационного события недостаточно. Необходимо как минимум еще одна мутация, которая должна произойти в том же аллеле гомологичной хромосомы, что и первоначальная, но уже на уровне соматической. Спустя 11 лет гипотеза о необходимости двух мутаций для малигнизации клетки была подтверждена в эксперименте.

К настоящему времени доказано, что опухоли практически всех анатомических локализаций могут быть наследственными и ненаследственными (спорадическими). Наследственные формы рака составляют 5—10% от всех случаев рака конкретных локализаций. В основе их происхождения лежат герминальные генные мутации, которые могут передаваться из поколения в поколение как простой менделирующий признак.

Наследственные опухоли проявляют тенденцию скапливаться в семьях — отсюда и термин «семейный рак». Около 18% здоровых лиц имеют 2 и более родственников, пораженных раком. Однако не во всех таких семьях опухоли имеют наследственный характер. В некоторых семьях рак может «скапливаться» и случайно.

К настоящему времени четко идентифицирован наследственный опухолевый фенотип, который можно определить по следующим признакам:

- молодой возраст пациентов ко времени клинического проявления опухоли;
- первично-множественное поражение разных органов;
- двустороннее поражение парных органов;
- менделевский тип наследования.

Следует отметить, что не все эти признаки могут встречаться одновременно, возможны большие вариации в их проявлении даже среди членов одной семьи.

Классификация семейного рака органов женской репродуктивной системы

К настоящему времени идентифицировано по крайней мере 8 наследственных синдромов, про-

являющихся семейной предрасположенностью к возникновению рака органов женской репродуктивной системы. Три из них проявляются семейной предрасположенностью к раку одной и той же локализации:

- семейный рак яичников;
- семейный рак эндометрия;
- семейный рак молочной железы.

Пять синдромов характеризуются системной предрасположенностью к возникновению рака яичников, молочной железы, эндометрия и некоторых других локализаций:

- синдром семейного рака молочной железы/яичников;
- синдром семейного рака молочной железы/яичников/эндометрия;
- синдром семейного рака молочной железы/эндометрия/яичников/толстой кишки (синдром Lynch 2);
- синдром семейного рака молочной железы/эндометрия/органов желудочно-кишечного тракта/легких;
- синдром семейного рака эндометрия/органов желудочно-кишечного тракта.

К наследственным формам также относятся случаи рака у лиц с наследственными и хромосомными синдромами, при которых рак является одним из проявлений генетического дефекта:

- синдром Коудена (множественные гамартомы);
- синдром Вернера (прогерия взрослых) — один из синдромов преждевременного старения, болезнь нарушения репарации;
- истинный гермафродитизм;
- атаксия-телеангиэктазия (синдром Луи-Бар);
- синдром множественных диспластических невусов.

Все указанные варианты наследственного РОЖРС являются генетически гетерогенными с точки зрения конкретных генных дефектов, лежащих в основе их происхождения.

Молекулярно-генетические аспекты наследственного рака органов женской репродуктивной системы

Одним из значительных достижений молекулярно-генетических исследований наследственных форм рака яичников (РЯ) и рака молочной железы (РМЖ) явилось открытие генов *BRCA1* (Breast Cancer Associated gene) и *BRCA2*, герминальные мутации которых обуславливают наследственное предрасположение к этим новообразованиям.

Ген *BRCA1* был выделен в 1994 г. в области хромосомы 17q21. Спустя 2 года был клонирован второй ген — *BRCA2* в области хромосомы 13q12.

Первоначально потери нормальных (не мутированных) аллелей участков хромосом, содержащих гены *BRCA1* и *BRCA2*, были выявлены в образцах тканей опухолей молочной железы и яичников, полученных от больных членов семей с синдромами семейного рака молочной железы и семейного рака яичников и молочной железы. Эти находки позволили классифицировать эти гены как гены-супрессоры опухоли в соответствии с гипотезой Кнудсона.

К настоящему времени получена существенная информация о структуре и функции генов *BRCA1* и *BRCA2*. В частности установлено, что эти гены участвуют в контроле целостности генома. Потеря такой роли вследствие инактивации гена может быть ключевым событием, приводящим к хромосомной нестабильности и злокачественной трансформации клетки.

На сегодняшний день идентифицировано более 300 мутаций, обнаруживаемых во всех участках генов *BRCA1* и *BRCA2*. Выявлены популяционные особенности распространенности определенных мутаций. Так, установлено, что делеция двух нуклеотидов в экзоне 2 *BRCA1* — 185delAG, является мажорной мутацией в популяции евреев-ашкенази (большинство евреев Европы и Северной Америки). У 16% женщин — евреек-ашкенази, страдающих раком молочной железы, и 39% женщин, страдающих раком молочной железы и яичников, проявившихся в возрасте до 50 лет, обнаруживается эта мутация. У 8% евреек-ашкенази, страдающих раком молочной железы и/или яичников, выявлена другая мутация — 6174delT в гене *BRCA2*. В то же время в популяции Великобритании эти мутации обнаруживаются только у 3% женщин, заболевших раком молочной железы в возрасте до 35 лет. В России, Польше, Венгрии наиболее частой является мутация 5382insC в гене *BRCA1*. В целом в Европе популяционная частота мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* составляет 0,2—2%. Это означает, что около 2% населения Европы подвержены риску развития рака молочной железы только за счет этих мутаций.

Большинство авторов пришли к заключению, что герминальные мутации генов *BRCA1* и *BRCA2* обуславливают предрасположенность к раку молочной железы и яичников в 80—90% при двух синдромах — синдроме семейного рака молочной железы и синдроме семейного рака молочной железы/яичников. Также установлено, что в семьях с мутациями гена *BRCA1* повышена вероятность появления рака яичников, в то время как мутации гена *BRCA2* характерны для семей с заболеваниями только раком молочной железы.

Вместе с тем выяснилось, что герминальные мутации *BRCA1* и *BRCA2* не объясняют весь

спектр наследственных форм рака органов женской репродуктивной системы. У 20—55% больных с другими семейными синдромами эти гены не выявляются.

Кроме генов *BRCA1* и *BRCA2*, по-видимому, существуют и другие гены, мутации в которых также участвуют в генезе этих новообразований. Одним из наиболее распространенных синдромов наследственного рака органов женской репродуктивной системы является синдром Lynch 2. Выявлен ряд мутаций генов, связанных с этим синдромом, которые в норме исправляют поломки ДНК — *hMLH1* и *hMLH2*. Определена группа мутаций гена-супрессора *p53*, расположенного в коротком плече хромосомы 17, имеющих отношение к формированию предрасположенности к РОЖРС, в частности при переходе аденомы в аденокарциному в тканях толстой кишки, молочной железы, яичников, легких. Этому гену в настоящее время отводится важная роль в индукции и прогрессии опухолевого роста рака молочной железы. В норме ген-супрессор *p53* участвует в регуляции клеточного апоптоза. Мутация гена *p53* регистрируется практически во всех видах опухолей. Этот ген стал одним из первых генов, утрата нормальной функции которого обнаружена при наследственном онкосиндроме Ли—Фраумени.

Получены интересные данные о полиморфизме гена, расположенного на коротком плече хромосомы 10, кодирующего фермент цитохрома *P450c17 α* . Этот фермент в норме потенцирует действие ключевых катализаторов стероидогенеза, в частности, *17 α -гидроксилазы* и *17,20-лиазы*. Он имеет два аллеля, один из которых обуславливает повышенную скорость процессов транскрипции. Гомозиготное носительство данного аллеля связано с более ранним наступлением менархе, усилением метаболизма стероидов и увеличением риска возникновения рака молочной железы.

Вместе с тем действие генов предрасположенности к РОЖРС в значительной мере находится под влиянием других генов — генов-модификаторов, поскольку канцерогенез является результатом взаимодействия многих генов, в котором онкогенам и генам-супрессорам отводится главная роль. Другие гены, в том числе и гены детоксикации, играют роль модификаторов функций главных генов.

Клинические особенности наследственного РОЖРС

В серии собственных исследований было установлено, что семейные формы РОЖРС, в частности, рак яичников (РЯ) и рак молочной железы (РМЖ) имеют клинические особенности, отличающие их от спорадических форм этих новообразований.

Конституциональной особенностью женщин, наследственно предрасположенных к развитию РЯ и РМЖ, является более раннее половое созревание (наступление менархе до 12 лет).

В анамнезе у больных с наследственными формами РОЖРС достоверно чаще регистрируются эндокринные расстройства (сахарный диабет, климактерический синдром), воспалительные и диспластические процессы в органах репродуктивной системы (диффузные и узловые формы мастопатии, эндометриоз, воспалительные заболевания органов малого таза).

Семейные формы РЯ и РМЖ возникают в более раннем возрасте: РЯ — в среднем в $48,5 \pm 2,6$ года (спорадические в $58,3 \pm 3,2$ года); РМЖ — в среднем в $45,0 \pm 2,8$ года (спорадические в $50,9 \pm 1,9$ года).

При семейном РЯ и РМЖ часто наблюдается билатеральный первично-множественный процесс и более ограниченная распространенность опухолевого процесса при той же стадии.

Общая выживаемость больных семейными формами РЯ и РМЖ является достоверно лучшей по сравнению с выживаемостью больных спорадическими формами этих новообразований независимо от стадии и примененных методов лечения:

- 5-летняя выживаемость при РЯ составляет 44% против 16%, соответственно; при РМЖ — 100% против 68,8% соответственно;

- 10-летняя выживаемость при РМЖ составляет 90,0% против 36,4% соответственно;

- 15-летняя выживаемость при РМЖ составляет 83,3% против 21,8% соответственно.

Нами установлено, что выживаемость больных семейными формами РЯ и РМЖ, менструировавших ко времени клинического проявления заболевания, значительно лучше по сравнению с таковой у больных, находившихся к этому времени в постменопаузе. При спорадическом РЯ отмечается обратная тенденция — выживаемость больных, менструировавших ко времени клинического дебюта заболевания, значительно ниже по сравнению с теми, кто находился в постменопаузе. Вероятно, сохраненная менструальная функция играет значимую роль в поддержании противоопухолевого гомеостаза.

Современные принципы и возможности ранней диагностики и профилактики семейного РОЖРС

У 5—10% больных РОЖРС отмечаются семейные формы этих новообразований. Для родственников (сестер, дочерей) таких больных — носителей герминальных мутаций вероятность развития этих новообразований может достигать 100%.

В Москве РОЖРС ежегодно впервые выявляется примерно у 7000 женщин, у 700 из которых

— наследственные формы. Если предположить, что у каждой больной имеется 4 родственницы, унаследовавшие ген предрасположенности к РОЖРС, становится очевидным, что не менее 2800 молодых жительниц Москвы ежегодно пополняют когорту потенциальных больных, крайне нуждающихся в специализированной профилактической помощи. Кроме того, эти женщины способны передать герминальные онкогенные мутации своим детям.

В онкологии понятие «профилактика» рассматривается в трех аспектах: первичная, вторичная и третичная.

— Первичная профилактика — комплекс мероприятий, направленных на ликвидацию факторов, способствующих развитию рака. В связи с тем, что многие экзогенные факторы, связанные с неблагоприятной экологической обстановкой, устранить практически невозможно, говорить о возможностях первичной профилактики в настоящее время нецелесообразно, хотя и в этом отношении существуют некоторые перспективы.

— Вторичная профилактика — комплекс мероприятий, направленных на снижение риска и выявление рака в начальных стадиях. Стратегия вторичной профилактики онкологических заболеваний строится на применении специфических оздоровительных мер, направленных на повышение естественной резистентности организма. Отказ от курения, соблюдение диеты, способствующей уменьшению риска, добавки микроэлементов в пищу, коррекция гормонального дисбаланса, санация очагов воспаления, доброкачественных опухолей и предраковых заболеваний могут играть свою роль на любой стадии канцерогенеза.

— Третичная профилактика — комплекс мероприятий, направленных на стабилизацию опухолевого процесса у радикально леченных больных.

Следует отметить, что к настоящему времени все еще не создана даже теоретическая модель общей системы ранней диагностики и профилактики онкологических заболеваний, несмотря на все усилия эпидемиологов, клиницистов и организаторов здравоохранения. В то же время уже четко разработаны организационно-методические принципы системы ранней диагностики и профилактики наследственных форм рака, именно на примере семейного РОЖРС. Эта система должна строиться на проведении поэтапных скрининговых мероприятий, включая:

— выявление среди населения семей, отягощенных РОЖРС и их регистрацию;

— идентификацию среди них лиц с наследственным онкологическим риском;

— специализированный клинический мониторинг за состоянием здоровья лиц с наследственной детерминацией онкологического риска.

Первый этап скрининга включает комплекс организационных мер, направленных на привлечение семей, отягощенных РОЖРС, в генетическую консультацию. В качестве показаний для генетического консультирования следует использовать известные клинико-генеалогические признаки наследственного РОЖРС, в частности:

— отягощенный семейный анамнез (наличие 2 и более родственников, пораженных РОЖРС любой локализацией);

— вертикальный вид передачи заболевания в семье (мать—дочь);

— наличие в семье больных с первично-множественными опухолями, включая двустороннее поражение парных органов;

— наличие в семье лиц, заболевших в молодом возрасте;

— наличие в семье больных с необычно благоприятным течением заболевания, даже при запущенных стадиях;

— наличие в семье признаков наследственных синдромов Гарднера, Пейтца—Егерса, невоид базально-клеточной карциномы, Штейна—Левенталя, Тернера, нейрофиброматоза.

Идентификация лиц с наследственной детерминацией предрасположения к РОЖРС реально может осуществляться только на уровне специализированного генетического консультирования. Именно на этом уровне может быть установлен правильный генетический диагноз, сделан достоверный генетический прогноз, а также строго соблюдены этические и психологические нормы сообщения консультируемым о наследственном риске развития рака.

Установление генетического диагноза основывается на применении клинико-генеалогического и синдромологического методов.

Уточнение генетического диагноза осуществляется с помощью молекулярно-генетических методов. С этой целью оправданным подходом является выявление мутаций 185delAG (*BRCA1*), 5382insC (*BRCA1*), 2080delA (*BRCA1*), 4154delA (*BRCA1*) и 6174delT (*BRCA2*), мутаций в генах *hMLH1* и *hMLH2*, а также других известных генных мутаций, имеющих отношение к наследственному предрасположению к РОЖРС. Молекулярно-генетические методы существенно увеличивают шансы предиктивного тестирования на наличие предрасположенности к РМЖ и РЯ. Для этих целей уже разработаны как относительно дешевые скрининговые методы ДНК-диагностики, так и более сложные и дорогие методы уточняющей ДНК-диагностики (тест прямого секвенирования всех кодирующих последовательностей *BRCA1* и *BRCA2* в течение нескольких недель в сочетании с новым методом детекции мутации

по аномальному белковому продукту гена). Весьма перспективным для этих целей представляется использование метода биочипов, позволяющего оперативно, в течение нескольких минут провести тестирование всех известных мутаций этих генов.

Генетический прогноз является основой для выбора индивидуальной тактики и алгоритма последующего клинического мониторинга. Основными критериями отбора лиц для профилактического мониторинга являются:

- соответствие семейной ситуации проявлениям известных синдромов наследственного РОЖРС;

- 1-я и 2-я степень родства с пораженными раком членами семьи;

- носительство генов предрасположения к РОЖРС (абсолютное показание);

- возраст женщин (18—55 лет).

Специализированный клинический мониторинг направлен на раннюю диагностику рака у лиц с генетически детерминированным риском и его предупреждение. На этом этапе следует использовать весь арсенал современных диагностических и лечебно-оздоровительных мероприятий, в частности:

1. Наиболее достоверные методы выявления опухолевой и предопухолевой патологии женской репродуктивной системы:

- физикальное исследование органов малого таза и молочных желез;

- определение опухолевых маркеров;

- маммография;

- компьютерная томография органов малого таза;

- ядерно-магнитный резонанс органов малого таза;

- позитронно-эмиссионная томография органов малого таза;

- трансабдоминальная и трансвагинальная сонография с доплерометрией кровотока;

2. Рекомендации по реализации репродуктивной функции.

3. Соблюдение диеты, способствующей уменьшению риска. Американским Раковым Обществом были предложены 6 основных принципов питания, соблюдение которых дает реальный противораковый эффект:

- уменьшение потребления высококалорийной пищи;

- уменьшение потребления жира;

- включение в ежедневный пищевой рацион различных овощей и фруктов;

- потребление пищи, обогащенной клетчаткой (цельные зерна злаковых, овощи, фрукты);

- ограничение потребления алкогольных напитков;

- ограничение потребления копченой и нитрит-содержащей пищи.

4. Коррекция гормональных нарушений.

Скринингу должны подвергаться каждые 6 мес все пациенты, относящиеся к группе риска, начиная с возраста 25 лет, либо на 10 лет ранее того возраста, в котором развилась опухоль у самой молодой родственницы 1-й степени родства.

Задачи, связанные с разработкой новых технологий ранней диагностики и профилактики РОЖРС, сегодня приобретают первостепенное значение во всем мире. В настоящее время определены 4 главных стратегических аспекта:

- разработка скрининговых программ с использованием молекулярно-генетических методов;

- разработка показаний к выполнению профилактических хирургических вмешательств (оофорэктомия и мастэктомия);

- разработка показаний для использования лекарственных препаратов, в частности, оральных контрацептивов, агонистов гонадных рилизинг-гормонов, антиоксидантов и др.;

- разработка методов генной терапии.

Что же касается нынешнего состояния проблемы, то, к сожалению, приходится констатировать, что с помощью клинического обследования органов женской репродуктивной системы рак яичников, например, удастся выявить только в 15% случаев.

Такие методы, как КТ, ЯМР, позитронно-эмиссионная томография позволяют с высокой точностью определить объем и распространенность опухолевого процесса, оценить эффективность проводимой терапии и выявить рецидив опухоли, однако эти методы неприемлемы для проведения скрининга из-за своей дороговизны.

Наиболее приемлемым методом является сонография, однако и данный метод, являясь высокочувствительным и специфичным, позволяет установить наличие рака яичников 1-й стадии только в 1,5—2% всех наблюдений.

К сожалению, пока не найден идеальный опухолевый маркер для диагностики ни рака яичников, ни рака молочной железы, ни рака эндометрия. Наиболее изученным является *Ca-125*. Однако определение его уровня позволяет диагностировать рак яичников только в 50% от всех случаев РЯ.

Хирургические методы профилактики РОЖРС у носительниц патологических генов также не обеспечивают надежной гарантии. Так, J. Tobacman еще в 1982 г. сообщил о развитии канцероматоза брюшины, не отличающегося по гистологической структуре от рака яичников, в среднем через 5 лет после выполненной профилактической оофорэктомии у 11% больных, отнесенных к группе наследственного риска развития рака

яичников. Исследователи еще не пришли к единому мнению по поводу того, в каком возрасте необходимо выполнять профилактическую оофорэктомию, так как рак яичников редко развивается в возрасте до 45 лет (11 на 100 000 женщин в группе риска), а риск развития осложнений, связанных с посткастрационным синдромом, может превышать риск развития рака.

Длительная заместительная терапия гормональными препаратами, по мнению некоторых авторов, ведет к увеличению риска развития рака молочной железы, особенно у носительниц патологического гена *BRCA1*. Другие авторы считают, что, наоборот, непрерывная терапия эстрогенами и прогестинами резко снижает риск развития повторного рака молочной железы у пациенток, уже имевших его в анамнезе.

В настоящее время наиболее ясной представляется система профилактики в отношении наследственно обусловленных опухолей яичников. Она включает в себя:

- формирование групп риска;
- назначение таким пациенткам оральных контрацептивов по достижении ими полового созревания, вплоть до планируемого зачатия;
- полноценную лактацию, по окончании которой вновь назначение оральных контрацептивов;
- по достижении возраста 35 лет и выполнении детородной функции профилактическая оофорэктомию с последующим назначением заместительной гормональной терапии.

Система профилактики рака молочной железы в отношении носительниц патологических генов включает в себя:

- профилактику в виде реализованной репродуктивной функции и диеты с пониженным

содержанием жиров животного происхождения;

- скрининг: клиническое обследование молочных желез; определение уровня опухолевых маркеров; маммографию и другие, указанные выше методы;
- профилактическую мастэктомию;
- коррекцию нарушений гормонального гомеостаза.

До недавнего времени не могло быть и речи о первичной профилактике наследственного рака. Сегодня, благодаря появлению новых молекулярно-генетических технологий эта задача может решаться в отношении будущих поколений отягощенных раком семей. Членам таких семей, планирующим потомство, может быть предложено использование вспомогательных репродуктивных технологий с преимплантационной генетической диагностикой носительства мутаций, ответственных за наследственное предрасположение к различным формам рака. Из нескольких эмбрионов отбирают для переноса в матку женщины только те, что свободны от «раковых» мутаций. В мире уже несколько десятков семей прошли преимплантационную диагностику на наличие мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2*, избавив таким образом свое потомство от наследственной предрасположенности к раку молочной железы и яичников.

Успешное решение задач, связанных с ранней диагностикой, эффективным лечением и профилактикой наследственных форм рака молочной железы, яичников, эндометрия и других наследственных опухолей возможно лишь при условии выявления и регистрации среди населения семей, отягощенных этими новообразованиями, и оказания им комплексной, высококвалифицированной медицинской помощи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акуленко Л.В., Седова Т.Н., Дудник В.С. и др. Принципы идентификации и генетического прогнозирования наследственных форм рака органов женской репродуктивной системы. Материалы I съезда онкологов стран СНГ. М 1996.
2. Акуленко Л.В., Брюзгин В.В., Жордания К.И. и др. Медико-генетический подход к ранней диагностике и профилактике рака. *Вопр онкол* 1991; 37: 2: 211—215.
3. Акуленко Л.В., Гарькавецца Р.Ф., Жордания К.И., Самгина А.А. Современное состояние и перспективы генетического консультирования и диспансеризации групп риска при злокачественных новообразованиях женской репродуктивной системы. *Цитол и генет* 1992; 26: 1: 38—42.
4. Акуленко Л.В., Жордания К.И., Козаченко В.П. и др. Клинические особенности семейного рака органов женской репродуктивной системы. «Высокие технологии в онкологии». Материалы 5-го Всероссийского съезда онкологов. Казань 2000; 2: 440—442.
5. Акуленко Л.В., Лильин Е.Т., Хохлова Н.А. и др. В чьей компетенции решение проблемы ранней диагностики и профилактики семейного рака органов женской репродуктивной системы? Онкологический скрининг, канцерогенез и ранние стадии рака в практике гинеколога. Сб. научных трудов Пленума межведомственного научного Совета по акушерству и гинекологии. Ижевск 2000; 190—195.
6. Акуленко Л.В., Шабалина Н.В., Манухин И.Б. Современные взгляды на этиопатогенез и профилактику семейного рака органов женской репродуктивной системы (обзор литературы). *Пробл репрод* 2000; 6: 1: 14—19.
7. Ильницкий А.П., Соловьев Ю.Н. Некоторые теоретические и организационные вопросы первичной профилактики рака. *Первичная профилактика рака*. М 1986; 5—14.
8. Карпухин А.В., Логинова А.Н., Хомич Е.А., Поспехова Н.И. Наследственная предрасположенность к раку молочной железы. *Мед генет* 2002; 1: 6: 254—261.
9. Antoniou A.C., Gayther S.A., Stratton J.F. et al. Risk models for familial ovarian and breast cancer. *Gen Epidemiol* 2000; 18: 173—190.
10. Antoniou A.C., Pharoah P.D.P., McMullan G. et al. A comprehensive model for familial breast cancer incorporation *BRCA1*, *BRCA2* and other genes. *Br J Cancer* 2002; 86: 76—83.
11. Anandakumar C., Chew S., Wong Y.C. et al. Role of transvaginal ultrasound color flow imaging and Doppler waveform analysis in differentiating between benign and malignant ovarian tumors. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996 Apr; 7(4): 280—4.

12. *Averette H.E., Nguyen H.N.* The role of prophylactic oophorectomy in cancer prevention. *Gynecol Oncol* 1994 Dec; 55(3 Pt 2): S38–41.
13. *Bourne T.H., Campbell S., Reynolds K. et al.* The potential role of serum CA 125 in an ultrasound-based screening programme for familial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1994 Mar; 52(3): 379–85.
14. *Burke W., Daly M., Garber J. et al.* Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer. BRCA1 and BRCA2. *JAMA* 1997; 277: 997–1003.
15. *Dachs G.U., Dougherty G.J., Stratford L.J., Chaplin D.J.* Targeting gene therapy to cancer: A review. *Oncol Res* 1997; 9(6–7): 313–25.
16. *Dorum A., Kristensen G.B., Abeler V.M. et al.* Early detection of familial ovarian cancer. *Eur J Cancer* 1996 Sep; 32A(10): 1645–51.
17. *Easton D.F., Ford D., Bishop D.T. et al.* Breast and ovarian carcinoma in BRCA1 mutation carrier. *Am J Hum Genet* 1995; 56: 265–271.
18. *Easton D.F., Steele L., Bishop T. et al.* Cancer risks in two large breast cancer families linked to BRCA2 on chromosome 13q12-13. *Am J Hum Genet* 1997; 61: 120–128.
19. *Eden J.A., Bush T., Nano S. et al.* A case-control study of combined continuous estrogen-progestin replacement therapy among women with a personal history of breast cancer. *Menopause* 1995; 2: 67–72.
20. *Eisinger F., Alby N., Bremond A. et al.* Recommendations for medical management of hereditary breast and ovarian cancer: the French National Ad Hoc Committee. *Ann Oncol* 1998 Sep; 9(9): 939–50.
21. *Erdmann D., Schindler E.M., Schindler A.E.* Ovarian suppression with Diane 35/50. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1994 Nov; 54(11): 627–33.
22. *Fentiman I.S.* Prophylactic mastectomy: deliverance or delusion? *BMJ* 1998 Nov 21; 317: 1402–1403.
23. *Fisher B., Constantino J.P., Wickerham D.L. et al.* Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 1998 Sep 16; 90(18): 1371–88.
24. *Fotherby K.* Twelve years of clinical experience with an oral contraceptive containing 30 micrograms ethinyloestradiol and 150 micrograms desogestrel. *Contraception* 1995 Jan; 51(1): 3–12.
25. *Gallion H.H., Guarino A., DePriest P.D. et al.* Evidence of unifocal origin in familial ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1996 Apr; 174(4): 1102–6; discussion 1106–8.
26. *Geisler J., Ekse D., Hosch S., Lonning P.E.* Influence of droloxifene (3-hydroxytamoxifen), 40 mg daily, on plasma gonadotropins, sex hormone-binding globulin and estrogen levels in postmenopausal breast cancer patients. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1995 Nov; 55(2): 193–195.
27. *Godard B., Foulkes W.D., Provencher D. et al.* Risk faktor for familial and sporadic ovarian cancer among French Canadians: a case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 403–410.
28. *Hammond G.L., Bocchinfuso W.P., Orava M. et al.* Serum distribution of two contraceptive progestins: 3-ketodesogestrel and gestodene. *Contraception* 1994 Oct; 50(4): 301–18.
29. *Hulka B.S.* Epidemiologic analysis of breast and gynecologic cancers. *Prog Clin Biol Res* 1997; 396: 17–29.
30. *Jacobs I.J., Smith S.A., Wisema R.W. et al.* A deletion unit on chromosome 17 epithelial ovarian tumors distal to the familial breast/ovarian cancer locus. *Cancer Res* 1993; 53 (6): 1218–1221.
31. *Jolly K.W., Malkin D., Douglass E.C. et al.* Splice-site mutation of the p53 gene in family with hereditary breast-ovarian cancer. *Oncogene* 1994; 9: 97–102.
32. *Karlan B.Y., Platt L.D.* Ovarian cancer screening. The role of ultrasound in early detection. *Cancer* 1995 Nov 15; 76(10 Suppl): 2011–5.
33. *Kasprzak L., Foulkes W.D., Shelling A.N.* Hereditary ovarian carcinoma. Clinical review. *BMJ* 1999 Mar 20; 318: 786–789.
34. *Kerlikowski K., Brown J.S., Grady D.G.* Should women with familial ovarian cancer undergo prophylactic oophorectomy? *Obstet Gynecol* 1992; 80: 700–707.
35. *Key T.J., Pike M.C.* The role of oestrogens and progestagen. Epidemiology and prevention of breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988; 24: 29–43.
36. *Knudson A.G.* Hereditary cancers: from discovery to intervention. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1995; 17:5–7.
37. *Langdon S.P., Smyth J.F.* Growth factors and ovarian cancer. *Endocr-Relat Cancer* 1998; 5:283–291.
38. *Lynch H.T., Marcus J.F., Watson P., Lynch J.F.* Familial and hereditary breast cancer. *Endocr-Relat Cancer* 1989; 9–15.
39. *Lynch H.T., Smyrk T., Lynch J.F.* Molecular genetics and clinical-pathological features of hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma (Lynch syndrome): historical journey from pedigree anecdote to molecular genetic confirmation. *Oncology* 1998 Mar-Apr; 55(2):103–8.
40. *Mackley S.E., Creasman W.T.* Ovarian cancer screening. *J Clin Oncol* 1995; 13: 783–793.
41. *McKusik V.A.* Mendelian inheritance in man: a catalog of human genes genetic disorders. 11ed. Baltimore: John Hopkins' University Press 1994.
42. *Moore M.M.* The role of specialized genetic counselling for the patient at risk for breast cancer. *Cancer Control. JMCC* 1998; 5(3s): 19–20.
43. *Narod S.A., Feunteun J., Lynch H.T. et al.* Familial breast/ovarian cancer locus on chromosome 17q12-q23. *Lancet* 1991; 338 (8759): 82–83.
44. *Narod S.A., Ford D., Devilee P. et al.* An evaluation of genetic heterogeneity in 145 breast-ovarian cancer families. Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet* 1995 Jan; 56(1): 254–256.
45. *Narod S.A., Risch H., Moslehi R. et al.* Oral contraceptives and the risk of hereditary ovarian cancer. *N Engl J Med* 1998; 339: 424–428.
46. *Olsen J.H., Seersholm N., Boice J.D. et al.* Cancer risk in close relatives of women with early-onset cancer — a population-based incidence study. *Br J Cancer* 1999 Feb; 79(3–4): 673–9.
47. *Piver M.S., Goldberg J.M., Tsukada Y. et al.* Characteristics of familial ovarian cancer: a report of the first 1,000 families in the Gilda Radner Familial Ovarian Cancer Registry. *Eur J Gynecol Oncol* 1996; 17(3): 169–76.
48. *Purdie D., Green A., Bain C. et al.* Reproductive and other factors and risk of epithelial ovarian cancer. *Int J Cancer* 1995; 62: 678–684.
49. *Risch H.A.* Estrogen replacement therapy and risk of epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1996; 63: 254–257.
50. *Schrag D., Kuntz K.M., Garber J.E. et al.* Decision analysis: effects of prophylactic mastectomy and oophorectomy on life expectancy among women with BRCA1 and BRCA2 gene mutations. *N Engl J Med* 1997; 336: 1465–1471.
51. *Smigel K.* Breast cancer prevention trial shows major benefit, some risk. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90:647–648.
52. *Tobacman J.K., Green M.H., Tucker M.A. et al.* Intra-abdominal canceromatosis after prophylactic oophorectomy in ovarian-cancer-prone families. *Lancet* 1982; ii: 795–797.
53. *Thompson D., Easton D.* Variation in cancer risk, by mutation position, in BRCA2 mutation carriers. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 410–419.
54. *Thompson D., Easton D.* Breast Cancer Linkage Consortium Variation in BRCA1 cancer risks by mutation position. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2002; 11: 4: 410–419.
55. *Welsh P.L., King M.C.* BRCA1 and BRCA2 and the genetics of breast and ovarian cancer. *Hum Mol Genet* 2001; 10: 705–713.

— Что-то вашего мужа долго не было видно?
 — Да он в больнице был, восстанавливал свои мужские способности.
 — И как?
 — Нормально! Снова стал выносить мусор и ходить за картошкой!



Некоторые клинико-эмбриологические аспекты программы переноса криоэмбрионов

Е.А. КАЛИНИНА, И.И. КАЛИНИНА, В.И. КОРЕНЕВ, В.А. ЛУКИН, Д.В. ШИРОКОВА, Г.Д. ПОПОВ

Отделение ЭКО ЛДЦ «ЕВРО-КЛИНИК»; кафедра репродуктивной медицины и хирургии факультета последипломного образования Московского государственного стоматологического университета

Исследовано влияние различных факторов на наступление беременности после переноса криоэмбрионов. Сделан вывод, что в условиях цикла заместительной терапии основным критерием успеха является качество размороженных эмбрионов.

Ключевые слова: ЭКО, криоконсервация, криоэмбрионы.

В результате контролируемой овариальной стимуляции продуцируется большее число ооцитов, чем в естественном цикле, соответственно получается большее число эмбрионов, чем это необходимо для переноса в полость матки пациентки. Оставшиеся после переноса эмбрионы замораживают для последующего использования. Перенос криоэмбрионов менее дорогой и менее агрессивный метод, чем повторная стимуляция, пункция яичников и перенос «свежих» эмбрионов. Криоконсервирование эмбрионов показано пациенткам с синдромом гиперстимуляции, при наличии эндометриальных полипов, а также с неадекватным состоянием эндометрия, когда перенос эмбрионов в лечебном цикле невозможен или нежелателен.

Неоспорим тот факт, что криоконсервация позволяет оптимизировать использование эмбрионов, полученных в результате однократной стимуляции яичников, однако частота наступления беременности после переноса криоэмбрионов до сих пор остается меньшей, чем после переноса «свежих» эмбрионов.

Успешный исход после переноса криоэмбрионов зависит от многих факторов, характеризующих эмбрионы и состояние эндометрия в момент попадания эмбриона в полость матки. Каковы основные факторы, благоприятствующие наступлению беременности при переносе криоэмбрионов?

Целью настоящего исследования была математическая оценка влияния 9 различных факторов на успешный исход переноса размороженных эмбрионов, выделение среди них наиболее значимых показателей и анализ их взаимосвязей.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 74 пациентки в возрасте от 17 до 44 лет. Применяли стандартные

схемы стимуляции, получения ооцитов и культивирования эмбрионов в процессе ЭКО или ИКСИ. Из многочисленных публикаций известно что, применение агонистов ГнРГ приводит к получению ооцитов и соответственно эмбрионов в большем количестве и лучшего качества, что позволяет отобрать для криоконсервирования эмбрионы хорошего качества. Применяли две схемы подготовки женщин к переносу криоэмбрионов: первая — люкрин с 20—24-го дня цикла, прогестерон 2 мг до 15—17-го дня, с 13-го дня цикла утрожестан 50 и масляный раствор прогестерона 2,5% — до достижения секреторного состояния эндометрия; во второй схеме люкрин не применяли, в остальном она не отличалась от первой. Перенос размороженных эмбрионов осуществляли на 16—17-й день цикла, основываясь на ультразвуковой картине толщины и качества (гиперэхогенности) эндометрия. Селекция эмбрионов для криоконсервирования осуществлялась через 48 и 72 ч после ТВР и основывалась на стандартных критериях отбора эмбрионов хорошего качества (равным кратным числом blastomeres одинакового размера и менее чем 10% фрагментации) [12]. Эти же критерии мы использовали для оценки качества эмбрионов после размораживания. В том случае, если они отвечали данным критериям, мы обозначали их термином «интактные» эмбрионы. Blastomeres без фрагментации обозначали термином «интактные» blastomeres.

Использовали стандартный протокол замораживания эмбрионов, предлагаемый фирмой «Medi-Cult», в системе Cryologic. Набор для замораживания эмбрионов, состоящий из 1,2-пропандиола и сахарозы, использовали для инкубирования эмбрионов перед процедурой трехступенчатого замораживания в стерильных пластиковых соломах 0,25 мл. Охлаждение от комнатной температуры до $-6,5^{\circ}\text{C}$ со скоростью $2^{\circ}\text{C}/\text{мин}$. Руч-

ной Seeding при $-6,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ с последующей десяти-минутной экспозицией на температуре кристаллизации. Замораживание от $-6,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ до $-35\text{ }^{\circ}\text{C}$ со скоростью $0,3\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{мин}$. Затем при $-35\text{ }^{\circ}\text{C}$ эмбрионы помещали непосредственно в жидкий азот, где хранили до момента использования [13]. Размораживали эмбрионы при комнатной температуре. При замене криосреды для дальнейшего культивирования использовали стандартные наборы, предлагаемые фирмой «Medi-Cult» [14]. Как правило, эмбрионы культивировали в пределах 24 ч. В полость матки пациентки переносили не более 3 эмбрионов.

Проанализированы следующие параметры: возраст пациентки; возраст эмбриона; число blastomeres; число интактных blastomeres; число интактных эмбрионов; время инкубации; дробление; число перенесенных эмбрионов; вид подготовки эндометрия; положительный или отрицательный результат наступления беременности.

Статистическую обработку результатов исследований проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 6,0. Статистический анализ данных включал оценку формы распределения признаков по критериям Колмогорова—Смирнова и Шапиро—Уилкса. Поскольку распределение всех признаков отличалось от нормального, были использованы непараметрические методы: критерий Манна—Уитни для оценки межгрупповых различий, ранговая корреляция Спирмена для оценки силы связи между изучаемыми факторами. Оценка влияния характеристик ЭКО на успех наступления клинической беременности была проведена с помощью однофакторного дисперсионного анализа.

Для объективизации разделения признаков на группы был применен иерархический кластерный анализ по методу Варда с евклидовой метрикой оценки межкластерного расстояния. Для элиминации разномасштабности используемых признаков была проведена нормализация, т.е. исходная матрица данных трансформировалась к нулевому среднему и единичному стандартному отклонению.

Для исследования структуры системы изученных признаков и выделения подсистем сильно коррелирующих признаков использовали факторный анализ. Критический уровень значимости для всех статистических критериев принимался равным $0,05$ [15—16].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Криоконсервированию подлежали все качественные эмбрионы, оставшиеся после переноса свежих эмбрионов. У 70% пациенток эмбрионы после размораживания и до переноса в полость матки культивировали 24 ч.

Из 74 пациенток, которым были перенесены размороженные эмбрионы, у 17 (22,9%) наступила клиническая беременность. Возраст в группе беременных составил в среднем 30 лет. У 70% пациенток из этой группы применялась первая схема подготовки эндометрия для переноса криоэмбрионов (с а-ГнРГ), у 30% — вторая схема подготовки (без а-ГнРГ). Группу пациенток, у которых беременность не наступила, составили 57 женщин, средний возраст 32 года. У 57% пациенток применялась первая схема подготовки эндометрия, у 43% — вторая схема. Сравнение клинико-эмбриологических показателей в двух группах пациенток после переноса криоэмбрионов представлено в табл. 1.

Для анализа зависимости наступления беременности от метода подготовки эндометрия был проведен анализ таблиц сопряженности, в результате которого не была подтверждена гипотеза о зависимости между методом подготовки эндометрия (с а-ГнРГ или без а-ГнРГ) и наступлением беременности ($p=0,32$).

Кластерный анализ

Для анализа полученных результатов была построена горизонтальная дендрограмма для 8 характеристик ЭКО. При определении межкластерного расстояния выделены три основные группы наблюдений:

— возраст пациенток, образующий отдельную группу;

Таблица 1. Сравнение клинико-эмбриологических показателей в двух группах пациенток после переноса криоэмбрионов

Группа	Возраст пациентки (интервал), годы	Число замороженных blastomeres на 1 пациентку (интервал)	Возраст эмбрионов (интервал), сут	Число размороженных интактных blastomeres на 1 пациентку (интервал)	Число размороженных интактных эмбрионов на 1 пациентку (интервал)	Число дробящихся эмбрионов на 1 пациентку (интервал)
Беременные	30,1±1,1 (21—28)	28,1±4,7 (9—80)	2,8±0,2 (2—4)	19,1±2,5 (8—37)	3,0±0,3 (1—7)	2,1±0,2 (0—4)
Небеременные	32,3±0,7 (17—44)	23,5±1,5 (8—49)	3,0±0,1 (2—5)	13,5±0,9 (2—33)	1,1±0,2 (0—5)	0,3±0,1 (0—2)

Таблица 2. Статистически значимые корреляции между исследованными количественными признаками (n=74)

Пары признаков	Коэффициент корреляции Спирмена, <i>r</i>	Достигнутый уровень значимости, <i>p</i>
Беременность — дробление	0,68	<0,001
Беременность — число эмбрионов интактных	0,57	<0,001
Беременность — число blastомеров интактных	0,40	<0,001
Число blastомеров интактных — число эмбрионов интактных	0,49	<0,001
Число blastомеров интактных — число эмбрионов	0,27	<0,05
Дробление — число эмбрионов интактных	0,48	<0,001
Дробление — время инкубации	0,43	<0,01
Дробление — число эмбрионов	0,35	<0,05
Возраст эмбрионов — число blastомеров	0,55	<0,001
Возраст эмбрионов — число blastомеров интактных	0,24	<0,05

— кластеры, характеризующие зрелость эмбрионов (число blastомеров и возраст эмбрионов на момент замораживания);

— параметры перенесенных эмбрионов (число интактных эмбрионов, дробление, время инкубации и общее количество эмбрионов).

Корреляционный анализ

В табл. 2 приведена оценка коэффициентов корреляции для всех статистически значимых парных сочетаний количественных признаков. Для каждой пары признаков приведены значение коэффициента корреляции Спирмена, достигнутый уровень значимости и число наблюдений.

Наступление беременности наиболее тесно было связано с дроблением ($r=0,68$), числом интактных эмбрионов ($r=0,57$) и числом интактных blastомеров ($r=0,40$).

В соответствии с данными кластерного анализа возраст пациенток (1-я группа кластеров) не был связан с наступлением беременности и другими параметрами ЭКО. Сильная корреляционная связь ($r=0,55$) присутствовала между возрастом эмбриона и числом blastомеров (2-я группа кластеров). Положительные связи были выявлены между дроблением и числом интактных

эмбрионов, временем инкубации, числом эмбрионов (3-я группа кластеров).

Кроме того, были выявлены корреляционные связи, отражающие взаимозависимость параметров эмбриогенеза и криоконсервации. Так, число интактных blastомеров положительно коррелировало с числом blastомеров, числом интактных эмбрионов, числом эмбрионов, возрастом эмбрионов.

Дисперсионный анализ

В качестве фактора выступала такая дискретная характеристика, как наступление беременности. По данным дисперсионного анализа, наибольшее влияние на наступление беременности оказывают такие факторы, как дробление, число интактных эмбрионов и число интактных blastомеров после криоконсервации и размораживания. Влияние этих факторов носило достоверный характер ($p<0,0001$).

Достигнутый уровень значимости таких показателей, как число, возраст эмбрионов и время инкубации, был ниже критического, что свидетельствует об отсутствии их достоверного влияния на успех оплодотворения ($p>0,05$).

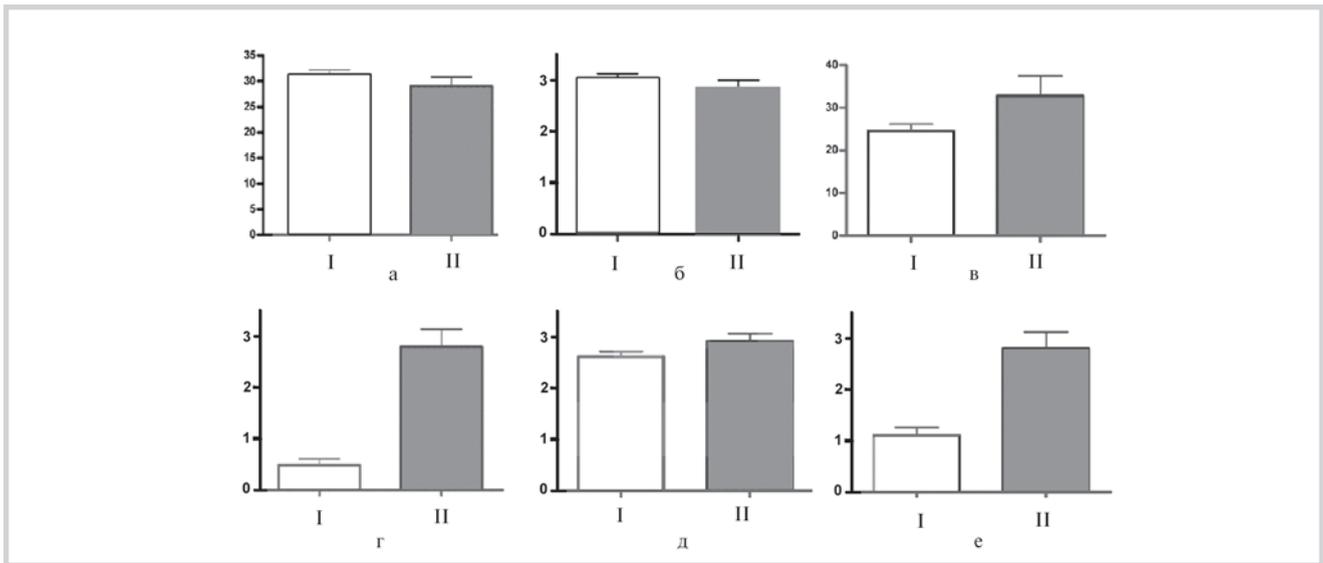
Критерий Манна—Уитни

Для анализа внутригрупповых различий был проведен медианный тест Манна—Уитни, где показатель наступления беременности использовался в качестве группирующей переменной. В результате статистически значимые различия были выявлены в группах показателей числа интактных blastомеров, числа интактных эмбрионов и дробления после размораживания, что полностью подтвердило важность вклада этих факторов в наступление беременности (см. рисунок).

Факторный анализ

Результаты факторного анализа и иерархического кластерного анализа хорошо согласуются между собой. Сортировка признаков по их значениям, полученным в факторных координатах, обнаружила, что показатель возраста пациенток далеко отстоит от всех остальных. Четко прослеживается разделение остальных показателей на две группы — одна из них (возраст эмбрионов, число blastомеров, число интактных blastомеров) полностью соответствует 2-й группе кластеров, другая (дробление, число интактных эмбрионов, число перенесенных эмбрионов, время инкубации) — 3-й группе кластеров.

Изучаемые признаки вошли в состав двух факторов, влияющих на процесс оплодотворения при ЭКО. Первый фактор, оказывающий наибольшее влияние на успех оплодотворения, тесно связан с признаками, которые позволяют



Сравнение количественных характеристик переноса криоэмбрионов.

I — небеременные; II — беременные. а — возраст пациенток (в годах); б — возраст эмбрионов (в сут); в — число интактных бластомеров; г — дробление; д — число бластомеров; е — число интактных эмбрионов.

охарактеризовать его как «характеристика развития эмбриона». Второй фактор можно определить как «характеристику бластомеров». Наибольшую часть информации о перенесенных эмбрионах несут показатели дробления и числа интактных эмбрионов. При сортировке наблюдений по значениям второго фактора наиболее информативны показатели общего количества и числа интактных бластомеров в переносимых эмбрионах.

ОБСУЖДЕНИЕ

С 1983 г., когда была получена первая беременность после переноса размороженных эмбрионов [1], много публикаций было посвящено изучению вопроса о том, на какой стадии развития эмбрионов достигается большая эффективность переноса криоэмбрионов.

Каждая стадия развития эмбрионов имеет свои преимущества и свои недостатки для замораживания. Стадия пронуклеусов дает возможность получать большое число эмбрионов и высокий процент выживания. Однако дальнейший потенциал дробления размороженных зигот неудовлетворительный [2—4]. Замораживание эмбрионов на ранних стадиях дробления позволяет селекционировать эмбрионы, но в результате того, что во время размораживания некоторые бластомеры подвергаются лизису, потенциал роста мало предсказуем [5—7]. Замораживание бластоцист позволяет осуществить селекцию, однако потенциал дробления ниже, чем ранних стадий дробления, и число пациенток, имеющих хорошие бластоцисты для замораживания, ограничено [8].

Имплантация криоэмбрионов и нормальное развитие беременности зависят от взаимодействия качества эмбрионов и рецептивности эндометрия. Последняя является комплексным процессом, приводящим к появлению «имплантационного окна». Специфическое изменение эндометрия регулируется взаимодействием материнских гормонов, цитокинов и различных ростовых факторов [10]. В настоящее время применяются различные схемы подготовки эндометрия к переносу криоэмбрионов [11].

Применение а-ГнРГ ассоциируется с успешным исходом ЭКО [17]. Однако их роль при подготовке в циклах переноса криоэмбрионов пока не установлена. Некоторые авторы считают, что добавление а-ГнРГ повышает частоту наступления беременности после переносов криоэмбрионов [18]. Другие исследователи опровергают это предположение, показывая, что подготовка эндометрия для переносов криоэмбрионов без применения и с применением а-ГнРГ дает одинаковый результат [19].

Развитие рецептивности эндометрия является комплексным и необходимым процессом для успешной имплантации [20]. В нашу задачу не входило изучение механизмов участия а-ГнРГ в синхронизации процессов подготовки эндометрия к переносу криоэмбрионов. Мы лишь попытались, применив статистическую обработку результатов исследований с помощью пакета прикладных программ Statistica 6,0, определить вклад этого фактора (а-ГнРГ) в общий многофакторный процесс, каким является наступление беременности. Следует учитывать, что стандартная

процедура подготовки эндометрия к переносу криоэмбрионов в целом идентична при обоих методах и заключается в последовательном назначении эстрогенных препаратов для пролиферации эндометрия до толщины не менее 10 мм с последующей секреторной трансформацией гестагенами.

Анализ зависимости наступления беременности от метода подготовки эндометрия в нашей группе пациенток, состоящей из 74 женщин, подтвердил гипотезу об отсутствии зависимости между методом подготовки эндометрия и наступлением беременности. Однако утверждать это преждевременно, так как, возможно, продолжив исследования и расширив группу пациенток, можно будет более объективно судить об отсутствии или наличии взаимодействия фактора наступления беременности и фактора применения а-ГнРГ.

Имеется ряд публикаций о низкой частоте наступления беременности (10—15%) после переноса размороженных эмбрионов [22, 23]. Низкая результативность переносов криоэмбрионов чаще связана с плохим качеством эмбрионов, а не со сниженной рецептивностью эндометрия, поскольку эндометриальное окружение более оптимально для имплантации в циклах, когда производится перенос замороженных эмбрионов, чем в гонадотропинстимулированных циклах [21].

Качество размороженных эмбрионов зависит от многих факторов. Первым из них является селекция эмбрионов перед замораживанием. Поскольку лучшие эмбрионы отбирают для переноса в «свежем» цикле, замораживанию подвергаются менее качественные эмбрионы. В своей работе мы следовали стандартной процедуре отбора эмбрионов хорошего качества, основываясь на морфологических критериях (кратным числом бластомеров одинакового размера и менее чем 10% фрагментации).

Вторым фактором, снижающим частоту наступления беременности, является то, что часть бластомеров погибает после размораживания эмбрионов. В нашем исследовании в группе беременных женщин процент сохранившихся бластомеров составил 68 от числа замороженных, а в группе небеременных — 57. Наши данные согласуются с выводами ряда авторов о том, что можно говорить о хорошем качестве размороженных эмбрионов, если процент сохранившихся бластомеров составляет более 50 от числа замороженных [24, 25].

ЛИТЕРАТУРА

1. Trounson A., Mohr L. Human pregnancy following cryopreservation, thawing and transfer of an eight cell embryo. *Nature* 1983; 305: 707—709.
2. Demoulin A., Jouan C., Gerday C., Dubois M. Pregnancy rates after transfer of embryos obtained from different stimulation protocols and frozen at either pronucleate or multicellular stages. *Hum Reprod* 1991; 6: 799—804.

Третьим, как нам кажется, основным фактором, который можно назвать «характеристикой развития эмбрионов», является число интактных эмбрионов, получившихся после размораживания, способных дробиться, т.е. развиваться далее.

Поскольку морфологические критерии отбора эмбрионов для переноса после размораживания не позволяют однозначно судить о физиологических возможностях эмбрионов, увеличив до 24 ч время инкубации эмбрионов до момента переноса эмбрионов в полость матки, мы можем отобрать эмбрионы с хорошим потенциалом дробления. Проведя математическую оценку влияния 9 различных факторов на успешный исход ЭКО, мы пришли к выводу, что наибольшую информацию о перенесенных эмбрионах несут показатели дробления и числа интактных эмбрионов. Однако при сортировке эмбрионов следует также учитывать показатели числа интактных бластомеров («характеристику бластомеров»).

Таким образом, в результате исследования определены наиболее прогностически значимые факторы наступления беременности после переноса размороженных эмбрионов в программе ЭКО/ИКСИ.

ВЫВОДЫ

1. Выбор метода подготовки эндометрия не является решающим фактором для наступления беременности после переноса криоэмбрионов.
2. Возраст пациенток не влияет на вероятность наступления беременности и другие параметры ЭКО в цикле переноса размороженных эмбрионов.
3. Проведенное исследование позволило определить наиболее значимые факторы, влияющие на успех ЭКО: дробление, число интактных эмбрионов, число интактных бластомеров, общее количество замороженных бластомеров.
4. На успех ЭКО прежде всего оказывают влияние параметры развития эмбриона и во вторую очередь — параметры бластомеров.
5. Из параметров развития эмбрионов наиболее информативными являются показатели дробления и числа интактных эмбрионов.
6. Из параметров бластомеров наиболее информативными являются показатели общего количества и числа интактных бластомеров в переносимых эмбрионах.

3. *Veek L., Amundson C., Brothman L., De Scisciolo C. et al.* Significantly enhanced pregnancy rates per cycle through cryopreservation and thaw of pronuclear stage oocytes. *Fertil Steril* 1993; 59: 1202–1207.
4. *Miller K., Goldberg J.* In vitro development and implantation rates of fresh and cryopreserved sibling zygotes. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 999–1002.
5. *Mandelbaum J., Junea A., Plachot M., Alnot M. et al.* Human embryo cryopreservation, extrinsic and intrinsic parameters of success. *Hum Reprod* 1987; 2: 709–715.
6. *Edgar D., Bourne H., Spiers A., Mc Bain J.* A quantitative analysis of the impact of cryopreservation on the implantation potential of human early cleavage stage embryos. *Hum Reprod* 2000; 15: 175–179.
7. *El-Toukhly T., Knalf Y., Al-Darazi K. et al.* Effect of blastomere loss on the outcome of frozen embryo replacement cycles. *Fertil Steril* 2003; 79: 1106–1111.
8. *Alper M., Brinsden P., Fischer R., Wikland M.* To blastocyst or not to blastocyst? *Hum Reprod* 2001; 16: 617–619.
10. *Sunder S., Lenton E.* Endocrinology of the peri-implantation period. *Baill Best Pract Res Clin Obstet Gynecol* 2000; 14: 789–800.
11. *El-Toukhy T., Taylor A., Khalaf Y. et al.* Pituitary suppression in ultrasound-monitored frozen embryo replacement cycles. A randomized study. *Hum Reprod* 2004; 19: 874–879.
12. *Van Royen E., Mangelschots K., De Nedbourg D., Valkenburg M et al.* Characterization of a top quality embryo a step towards single-embryo transfer. *Hum Reprod* 1999; 14: 2345–2349.
13. *Testart J. et al.* High pregnancy rate after early human embryo freezing. *Fertil Steril* 1986; 2: 268–272.
14. *Ziebe S. et al.* Resumption of mitosis during post thaw culture: a key parameter in selecting the right embryos for transfer. *Hum Reprod* 1998; 13 (1): 178–181.
15. *Тюрин Ю., Макаров А.* Анализ данных на компьютере. М: ИНФРА-М 2003; 544.
16. *Энслейн К., Рэлстон Э., Уилф Г.* Статистические методы для ЭВМ: Пер. с англ. М 1986.
17. *Testart J., Lefevre B., Cougcon A.* Effects of gonadotrophin-releasing hormone agonists on follicle and oocyte quality. *Hum Reprod* 1993; 8: 511–518.
18. *Cook R., Sackett D.* The number needed to treat: a clinically useful measure of treatment effect. *BMJ* 1995; 310: 452–554.
19. *Dal Prato L., Borini A., Cattoli M., Bonu M. et al.* Endometrial preparation for frozen-thawed embryo transfer with or without pretreatment with gonadotropin-releasing hormone agonist. *Fertil Steril* 2002; 77: 959–960.
20. *Ubaldi F., Bourgain C., Tournaye H., Smitz J. et al.* Endometrial evaluation by aspiration biopsy on day of oocyte retrieval in the embryo transfer cycles in patients with serum progesterone rise during the follicular phase. *Fertil Steril* 1997; 67: 521–526.
21. *Jun Tao, Randall H., Craig M., Johnson M. et al.* Cryopreservation of human embryos at the morula stage and outcomes after transfer. *Fertil Steril* 2003; 82: 108–118.
22. *Gorrill M., Kaplan P., Patton P., Burry K.* Initial experience with extended culture and blastocyst transfer of cryopreserved embryos. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 1472–1474.
23. *Senn A., Vozzi C., Chanson A., De Grandi P. et al.* Prospective randomized study of two cryopreservation policies avoiding embryo selection: the pronucleate stage leads to a higher cumulative delivery rate than the early cleavage stage. *Fertil Steril* 2000; 74: 946–952.
24. *Mandelbaum J., Junea A., Plachot M., Alnot M. et al.* Human embryo cryopreservation, extrinsic and intrinsic parameters of success. *Hum Reprod* 1987; 2: 709–715.
25. *Van Streirteghem A., Van Den Abbeel E., Camus M. et al.* Cryopreservation of human embryo obtained after gamete intra-fallopian transfer and or in vitro fertilization. *Hum Reprod* 1987; 2: 593–598.

Репродуктологи всех стран — объединяйтесь!

(Продолжение; начало на с. 19)

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

Гоголевский Петр Анатольевич — генетик-эмбриолог ЦПСИР, Москва
rosnil@cityline.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

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

Иванушко Павел Николаевич — врач акушер-гинеколог, генеральный директор страховой медицинской компании «Отечество», Москва
assist@matrix.ru
www.otechestvo.ru

Иргашев Дильмурад Сагатович — директор клиники «Доктор Д», Центр репродуктивной медицины, г. Ташкент, Узбекистан
doctord@sarkor.uz

Продолжение на с. 62

Возможности реализации репродуктивной функции у женщин после комбинированного лечения лимфогранулематоза

А.В. СВЕТЛАКОВ, Г.Н. ПОЛСТЯНАЯ, Н.А. МАХАЛОВА, В.Г. АРТЮХОВА, О.А. СЕРЕБРЕННИКОВА, А.В. НОВОСЕЛЬЦЕВА

Центр репродуктивной медицины, Красноярск

Описан случай наступления беременности и рождения здоровых детей после переноса размороженных эмбрионов, полученных в программе донации ооцитов у женщины с синдромом истощенных яичников после комбинированного лечения лимфогранулематоза.

Ключевые слова: лимфогранулематоз, криоконсервация эмбрионов, синдром истощенных яичников.

Лимфогранулематоз признан излечимым заболеванием, и большая часть больных, которым проведено лечение по современным программам, проживут так же долго, как и их здоровые сверстники. Перед врачами стоит проблема не только улучшения качества жизни больных и их полноценной реабилитации, но и возможности реализации репродуктивной функции. Эта проблема перешагнула за рамки онкологической службы.

Следует помнить, что современная терапия лимфогранулематоза, излечивая от заболевания, нередко повреждающе действует на фолликулярный запас яичников и в зависимости от кумулятивной дозы химиопрепарата и возраста больной вызывает аменорею и/или бесплодие. Даже использование программ профилактики [1, 2] повреждения яичников во время лечения цитостатиками не всегда предотвращают гибель фолликулов. Поэтому считаем целесообразным привлечение внимания гинекологов к возможности успешного решения проблемы бесплодия с помощью методов ВРТ.

Пациентка Ш., 33 лет, обратилась в Красноярский центр репродуктивной медицины с жалобами на отсутствие менструаций с 1987 г., приливы жара к голове, слабость, снижение полового влечения. Из анамнеза: менструации с 12 лет регулярные до 1987 г.; в возрасте 15 лет после комбинированного лечения лимфогранулематоза появились вышеперечисленные жалобы.

В 1993 г. снята с диспансерного учета в виду стойкой ремиссии лимфогранулематоза.

При гормональном обследовании на момент обращения выявлено повышение уровня гонадотропинов: (ЛГ 38,4 мЕД/мл, ФСГ 40,4 мЕД/мл), снижение уровня эстрогенов (E_2 6,2 ммоль/л); другие показатели — в пределах нормы. При УЗИ гениталий: матка — 3,5×2,5×3,0 см, эндометрий — 0,2 см, правый яич-

ник — 1,5×1,0 см, левый яичник — 1,0×1,0 см, фолликулярный аппарат не визуализируется. Диагноз: синдром истощенных яичников после химиолучевой терапии. Назначена заместительная гормональная терапия с положительным эффектом. Купированы приливы жара, появилась менструальноподобная реакция.

В 2002 г. женщина обратилась в центр по поводу бесплодия. Проведено дополнительное обследование. Заключение онколога — лимфогранулематоз IIIA стадии. Полная ремиссия. Противопоказаний к вынашиванию беременности нет. Проведена гистероскопия с биопсией эндометрия: патологии в полости матки не выявлено; гистологически — обрывки гипопластического эндометрия эстрогенного типа.

После эстрогеновой подготовки эндометрия в сочетании с гестагенами в июне 2003 г. проведено лечение бесплодия методом ЭКО с донацией ооцитов, в полость матки перенесено 4 восьмиклеточных эмбриона. Оставшиеся эмбрионы криоконсервированы. Поддержку лютеиновой фазы осуществляли утрожестаном и прогинова. Беременность не наступила. В течение последующих 3 циклов продолжен прием заместительной гормональной терапии.

В ноябре 2003 г. проведено размораживание и перенос 3 криоконсервированных эмбрионов на фоне подготовки эндометрия эстрогенами. Анализ крови на ХГ=406 мМЕД/мл. При УЗИ — монохоральная диамниотическая двойня.

В июне 2004 г. родоразрешена путем кесарева сечения в срок 34 нед беременности ввиду развившегося позднего гестоза. Родились живые дети: мальчик массой 1890 г, длиной 45 см; девочка массой 2100 г, длиной 47 см. В удовлетворительном состоянии пациентка с детьми выписана на 10-е сутки после родов. В дальнейшем дети развивались нормально. Состояние женщины удовлетворительное. Получает заместительную гормональную терапию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Демина Е.А., Суслева Н.А., Каверзнева М.М. Вестник ОНЦ АМН России 1995; 1: 39—42.
2. Ингашина Е.В., Пивник А.В., Шилин Д.Е. и др. Профилактика репродуктивных нарушений, возникающих в процессе химиотерапии у женщин детородного возраста, страдающих болезнью Ходжкина. Тер арх 1997; 69: 11: 71—73.
3. Chaman R.M., Sutcliffe S.B. Protection of ovarian function by oral contraceptives in women receiving chemotherapy for Hodgkin's disease. Blood 1981; 58: 4: 849—851.

Перспективы применения мифепристона в лечении гормонально-зависимых заболеваний у женщин (обзор литературы)

Т.Е. САМОЙЛОВА, Т.С. АЛЬ-СЕЙКАЛ

Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии факультета послевузовского профессионального образования Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова

Представлены современные сведения о патогенезе гормонально-зависимых заболеваний, в частности лейомиомы матки, и применении антигестагена (мифепристон) в комбинированном лечении данной патологии. Показана роль эндокринной, ауто- и паракринной систем в регуляции роста и развития опухоли. Рассмотрена главенствующая роль прогестерона при сочтанном взаимодействии с эстрогенами в стимуляции пролиферативного процесса опухоли.

Ключевые слова: гормоны, лейомиома матки, патогенез, рецепторы, цитокины, факторы роста, антигестагены, мифепристон.

Согласно классическому определению, гормоны — соединения, которые синтезируются и секретируются специализированными клетками, высвобождаются в кровоток и оказывают влияние на ткани и клетки-мишени, расположенные на расстоянии от мест продукции этих субстанций. Этот дистантный, эндокринный способ воздействия отличается от ауто- и паракринного, при которых синтезированное соединение воздействует локально — в первом случае на ту же клетку, а во втором — на соседние [22]. В настоящее время наши знания о гормонах значительно расширились. В частности, стало известно, что гормоны продуцируются не только в специализированных эндокринных клетках, могут действовать не только дистантно и на значительно большее число объектов, чем то, которое определяется условным кругом их «мишеней», и т.д. [81].

В настоящее время наблюдается увеличение числа гормонально-зависимых опухолей. В основе этой тенденции находится существенное увеличение в популяции частоты эндокринно-обменных нарушений, присущих болезням цивилизации: ановуляции, гиперэстрогении, бесплодия, ожирения, сахарного диабета, гипертонической болезни и т.д. При этом у больных с опухолями репродуктивной системы нередко развиваются выраженные метаболические нарушения: гиперлипидемия, изменение секреции пролактина, соматотропного гормона, инсулина, кортизола, понижение толерантности к углеводам. Поэтому нередко возникает вопрос о первичности и вторичности этих нарушений. Сходство патогенеза опухолей миометрия, эндометрия, молочных желез и яичников состоит в важной роли эндок-

ринно-обменных нарушений и генетической предрасположенности [82]. При этом в реализации этих воздействий исключительное значение имеют стероидные рецепторы [34, 82].

Наиболее частой опухолью репродуктивной системы является лейомиома матки. При обследовании женщин в возрасте 18—60 лет лейомиома матки выявляется у 1—5% женщин [34], при этом среди городских жительниц частота данного заболевания по сравнению с сельскими жителями несколько выше [15]. По данным зарубежных авторов, средняя распространенность лейомиомы матки у женщин репродуктивного возраста составляет около 30% [13, 14, 42]. Средний возраст выявления лейомиомы матки составляет $32,8 \pm 0,47$ года, а показания к активному хирургическому лечению возникают в возрасте $44,4 \pm 0,29$ года [15]. При этом установлено, что развитие лейомиомы матки занимает в среднем 5 лет, и в 84% случаев лейомиома матки является множественной [34].

Выделяют следующие факторы риска, способствующие возникновению лейомиомы матки: позднее менархе, обильные менструации, высокая частота искусственных абортов, наличие сопутствующих гинекологических заболеваний и семейная предрасположенность [15].

Избыточная масса в сочетании с низкой физической активностью на фоне хронического стресса также относится к факторам, способствующим развитию данного заболевания (В. Камюски и соавт., 1993).

В настоящее время радикальным методом лечения остается гистерэктомия. Однако после гистерэктомии у 20—30% женщин развиваются ос-

ложнения в виде психоэмоциональных расстройств, нарушений нейроэндокринной и мочевой систем, которые в значительной степени ухудшают качество жизни [21, 22].

В связи с тенденцией к “омоложению” данной патологии возрастает необходимость в оптимизации лечебной тактики с целью сохранения и/или восстановления репродуктивной функции женщин.

Совершенствование хирургических технологий, особенно в последние десятилетия, позволяет при желании женщины сохранить репродуктивную и менструальную функции. Выбор метода лечения при лейомиоме матки зависит от возраста пациентки, желания сохранить репродуктивную и менструальную функции, клинической картины заболевания и наличия сопутствующей патологии.

Несмотря на многочисленные исследования, посвященные лейомиоме матки, до сих пор остаются невыясненными многие вопросы морфологии и патогенеза данного заболевания. Согласно данным S. Fujii [16], развитие систем гладкомышечных клеток мезодермального происхождения происходит на эмбриональном этапе длительно — до 30 нед внутриутробного развития. Малодифференцированные клетки, подвергшиеся воздействию внешних факторов в течение внутриутробного развития, становятся предшественниками лейомиом, сохраняются в миометрии и начинают расти после менархе. Их рост продолжается в течение многих лет на фоне выраженной активности яичников под действием как эстрогенов, так и прогестерона [16].

Считается, что неопластическая трансформация миометрия происходит под влиянием соматических мутаций нормального миометрия, половых стероидов и факторов роста [6].

Существующие теории развития заболевания опираются на результаты многочисленных исследований лейомиомы матки и объясняют некоторые звенья патогенеза данного заболевания.

В развитии лейомиомы матки большое значение придается генетическим факторам. Так, возникновение лейомиомы связывают с генетическими перестройками в 7, 12 и 14-й парах хромосом [19, 20].

Изменение клеточного фенотипа опосредовано действием медиаторов, переводящих клетку в качественно новое состояние, что может быть следствием растормаживания заблокированных генов с активацией или подавлением измененных молекул-эффекторов [31].

Различия в характере мутаций лейомиом и лейомиосарком позволяют предположить, что развитие узла изначально идет по одному из этих двух гистологических путей, и поэтому возмож-

но прогнозирование характера роста опухоли. Также важно то, что лейомиома матки крайне редко (0,13—0,29%) подвергается озлокачествлению [18]. При отмеченном быстром росте лейомиомы относительный риск саркомы составляет 2,8% [82]. При этом, по данным Я.В. Бохмана [82], в постменопаузе истинный рост лейомиомы отмечается лишь в 20% наблюдений, в остальных случаях он является ложным (за счет отека и некроза узлов) или маскирующим злокачественную опухоль (рак эндометрия, саркома тела матки, рак яичников).

В отечественной и зарубежной литературе имеются многочисленные данные о патогенетической роли половых стероидов в формировании и росте миоматозных узлов. Медиаторами половых стероидов являются факторы роста и цитокины. Через них половые стероиды осуществляют регуляцию межклеточных взаимодействий. Межклеточные взаимодействия обеспечиваются различными медиаторами, которые оказывают преимущественно короткодистанционное (аутокринно-паракринное) влияние. Среди них ведущую роль играют факторы роста, цитокины, протонкогены *c-fos* и *c-jun*, фактор торможения апоптоза — протеин *Bcl-2* [1]. Влияние этих медиаторов, так же как и половых стероидов, осуществляется через клеточные рецепторы, концентрация и чувствительность которых играют важную роль в регуляции опухолевого роста.

Наиболее изученными ростовыми факторами в тканях лейомиомы матки являются эпидермальный (ЭФР), трансформирующий (ТФР) факторы роста, семейство инсулиноподобного фактора роста (ИПФР), фактор роста фибробластов (ФРФ). При этом недостаточно изученной остается роль факторов ангиогенеза: сосудистого эндотелиального фактора роста (СЭФР), ангиогенина, ангиопоэтина-II, эндотелина-I, *CD-31*.

ЭФР индуцирует митотическую активность как в неизменном миометрии, так и в ткани лейомиомы, при этом экспрессия мРНК для синтеза ЭФР в клетках опухоли значительно выше, чем в неизменном миометрии, особенно в лютеиновую фазу менструального цикла [3, 23, 24]. Известно, что рецептор прогестерона активируется (посредством включения внутриклеточного процесса фосфорилирования/стимуляции протеокиназ) под влиянием допамина, а ЭФР индуцирует тот же рецептор в миометрии, действуя подобно эстрогену (O'Malley, 1995). Эти данные являются одним из подтверждений концепции прогестероновой стимуляции роста миоматозных узлов, т. е. опосредованного влияния прогестерона, в частности через ЭФР.

ИПФР участвуют в пролиферации и дифференцировке клеток. Уровень экспрессии мРНК для

ИПФР-1 и число рецепторов к ИПФР-1 в лейомиоме выше по сравнению с таковыми в миометрии [25]. Эта же закономерность выявлена и в отношении ИПФР-2 [26].

ТФР- β является ключевым регулятором клеточного роста и дифференцировки гладкомышечных клеток, при этом уровень экспрессии ТФР- β в лейомиоме в 5—8 раз выше по сравнению с таковым в нормальной миометрии [3, 34, 64]. В культуре ткани лейомиомы ТФР- β стимулирует клеточную пролиферацию и образование фибринонектин в опухолевых клетках [8]. При лечении лейомиомы матки агонистами рилизинг-гормонов уровень мРНК для ТФР- β в клетках лейомиомы снижается, что подтверждает регуляция факторов роста стероидными гормонами [1—3, 34].

Известно, что наивысшую пролиферативную активность факторы роста (ЭФР, ТФР- β , ИПФР-2) проявляют в присутствии прогестерона [30, 64].

Патологический рост тканей при опухолях, в том числе и при лейомиоме матки, всегда сопровождается активацией процессов ангиогенеза. Причем регуляция этих процессов происходит благодаря тонкому взаимодействию ингибиторов и индукторов ангиогенеза [38].

Наиболее изученными активаторами ангиогенеза репродуктивной системы женщины являются СЭФР и основной фактор роста фибробластов (оФРФ). Кроме того, оФРФ вызывает пролиферацию гладкомышечных клеток [3, 28, 29, 34]. Показано, что экспрессия рецептора оФРФ подавляется на протяжении поздней пролиферативной фазы и средней лютеиновой фазы у здоровых женщин, в то время как у больных с маточными кровотечениями на фоне лейомиомы матки остается неизменной на протяжении всего менструального цикла [29].

Помимо основной и кислой форм ФРФ, семейство гепаринсвязывающих белков включает в себя СЭФР, который выявлен в клетках лейомиомы и в неизменном миометрии, причем уровень экспрессии в ткани опухоли выше [43, 79, 80].

СЭФР является важнейшим фактором, определяющим процессы образования новых сосудов синусоидного типа и повышенную сосудистую проницаемость. Гипоксия ткани внутри миоматозного узла стимулирует экспрессию СЭФР и таким образом вызывает отек узла, что обусловлено способностью СЭФР повышать проницаемость сосудов более чем в 1000 раз по сравнению с гистамином [38]. Экспрессия СЭФР в тканях матки и яичников может регулироваться гормональным путем — половыми стероидами [39]. Так, установлено, что экспрессия СЭФР регулируется лютеинизирующим гормоном и, следовательно,

отражает циклическую природу яичникового ангиогенеза [38].

J. Anast и соавт. (1998) показали наличие тесной корреляционной связи между концентрацией прогестерона и СЭФР в фолликулярной жидкости женщин, так же, как и между концентрацией лютеинизирующего гормона в сыворотке крови и содержанием СЭФР в фолликулярной жидкости. В исследовании R. Greb и соавт. выявлено, что содержание в эндометрии СЭФР и мРНК СЭФР зависит от стероидной среды, что, в частности, объясняет антиангиогенные эффекты мифепристона [75].

Процессы ангиогенеза в лейомиомах неразрывно связаны с морфогенезом этих опухолей и в значительной степени определяет особенности возникновения, характер роста и клинико-морфологические варианты (простая и пролиферирующая лейомиома матки). В основе морфогенеза пролиферирующей лейомиомы лежат процессы активного ангиогенеза, регулируемые полипептидными факторами роста, преимущественно СЭФР [39]. Таким образом, по мнению ряда авторов, методы лечения лейомиомы матки в перспективе должны быть связаны с возможностью воздействия на процессы ангиогенеза [36, 37].

Однако до настоящего времени недостаточно данных, полностью характеризующих картину комплексного межклеточного взаимодействия в миометрии. Согласно современным представлениям, рост лейомиомы происходит основным образом за счет пролиферации, стимулированной половыми стероидами через факторы роста по аутокринно-паракринному механизму, при относительно низкой готовности опухолевых клеток к апоптозу. Имеются данные о повышении уровня антигена клеточной пролиферации *Ki-67* в нормальном миометрии в лютеиновую фазу менструального цикла [32, 33]. Также известно, что усиление роста лейомиомы матки происходит преимущественно в лютеиновую фазу [2, 5, 6], что подтверждает роль прогестерона в индуцировании митогенного эффекта факторов роста [27].

Помимо перечисленных выше факторов, прогестерон играет важную роль в экспрессии *Bcl-2* онкопротеина (ингибитор апоптоза) в ткани лейомиомы [65, 66]. Известно, что при развитии опухолевого процесса снижается интенсивность апоптоза, связанная с повышенной экспрессией белков семейства фактора некроза опухоли (*bax*, *c-myc*, *Bcl-2*). Белку *Bcl-2* как ингибитору этого процесса отводится ключевая роль в регуляции апоптоза, *bax* определяет скорость процесса апоптоза.

Несмотря на то что опухолевые клетки проявляют морфологическое сходство с клетками

миометрия (т.е. зрелыми гладкомышечными клетками), исследования последних лет выявили различия в метаболизме этих тканей — экспрессии факторов роста, половых стероидов и их рецепторов, а также факторов апоптоза (*Bcl-2* и др.). Как известно, содержание рецепторов эстрадиола и прогестерона в ткани лейомиомы выше, чем в неизмененном миометрии, и подвержено циклическим изменениям (Е.М. Вихляева, 1997). Так, высокое содержание рецепторов эстрогенов и прогестерона в опухолевой ткани выражается в локальном повышении концентрации эстрадиола и прогестерона, что стимулирует рост лейомиомы матки [4, 35]. При этом прогестерон и эстрогены оказывают синергическое действие [17]. Изучение этих количественных, а позднее и качественных сдвигов в гормонообразовании является одним из важных этапов в развитии представлений о механизмах опухолевого роста, индуцированного гормонами и гормоноподобными факторами [81].

Согласно гипотезе М. Rein, существенную роль в возникновении и росте лейомиомы матки играет прогестерон, в то время как эстрогены выполняют вспомогательную роль [5]. Это подтверждает многочисленные наблюдения об увеличении миоматозных узлов во время беременности у 80% женщин с лейомиомой матки (А. Lef-Toaff, В. Coleman). Также получены данные о высоком уровне пролиферативной активности в миоматозных узлах в секреторную фазу цикла [2].

Следовательно, регулирование уровня прогестерона и/или его рецепторов может служить одним из необходимых компонентов в медикаментозном лечении лейомиомы матки и других гормонально-зависимых заболеваний.

Исходя из вышеизложенного, рост миоматозных узлов при лейомиоме обусловлен главным образом реализацией влияний прогестерона, зависящей от содержания самого прогестерона, его рецепторов, а также факторов, способствующих этому лиганд-рецепторному взаимодействию, что предполагает целесообразность применения препаратов, блокирующих эти взаимодействия. Такой способностью обладают антигестагены.

В 1980 г. исследования компании «Roussel Uclaf» в области синтеза стероидов привели к созданию первого антигестагена — мифепристона (*RU-486*). В настоящее время синтезирован целый ряд соединений, обладающих антигестагенной активностью: мифепристон, онапристон, лилопристон, *ZK 230211*, *ZK 137316*, *J867*, *J956* и *L1042* [50, 52].

Антигестагены — вещества, подавляющие действие прогестерона на уровне рецепторов. Конкурирование с прогестероном на уровне клеточных мишеней за взаимодействие с гормонсвязывающим доменом рецептора вызывает блокаду

эффектов природного стероида — прогестерона. Высокая аффинность антигестагенов к рецепторам прогестерона определяется рецепторным механизмом их действия.

Все рецепторы стероидных гормонов относятся к одному семейству и составляют два подкласса. К первому классу рецепторов относятся рецепторы глюкокортикоидов, минералокортикоидов, прогестерона и андрогенов, ко второму — рецепторы эстрогенов, а также трийодтиронинов, диоксигитамина D_3 и ретиноидов. При этом гормон-рецепторные комплексы разных семейств перекрестных реакций не имеют [67—69].

Отношение рецепторов глюкокортикоидов, минералокортикоидов, прогестерона и андрогенов к одному классу рецепторов отчасти объясняет механизм антиглюкокортикоидного, антиминералокортикоидного и антиандрогенного действия мифепристона.

Образование комплекса рецептор—антистероид инактивирует свойства стероидного рецептора, и дальнейшие транскрипционные эффекты невозможны из-за конформационных перестроек рецептора. Мифепристон индуцирует образование стабильных димеров рецепторов прогестерона, которые уже не обладают прогестагенной активностью.

W. Elger и соавт. провели серию экспериментальных исследований с целью выявления на животных действия антагонистов прогестерона и селективных модуляторов прогестероновых рецепторов относительно агонистической и антагонистической активности в условиях *in vivo*. При этом авторы отметили, что эти качества не всегда отражаются при трансактивации в условиях *in vitro* [50]. Согласно данным литературы, только мифепристон и онапристон являются наиболее изученными в отношении воздействия на организм человека. Однако клиническое применение онапристона было остановлено из-за выявленного гепатотоксического эффекта [53].

Антигестагены влияют также на активность других рецепторных систем. Мифепристон восстанавливает до исходного уровня снижаемую прогестероном чувствительность циркулярной мышцы к окситоцину. В продольной мышце матки гестаген и антигестаген не влияют на ее чувствительность к окситоцину. В миометрии прогестерон снижает уровень Ca^{2+} , а мифепристон отменяет этот эффект в обоих мышечных слоях. Таким образом, в высоких дозах препарат повышает сократительную способность миометрия, потенцируя тем самым эффект простагландинов [70, 71].

Исходно препарат применялся с целью медикаментозного прерывания беременности. В на-

стоящее время выделяют несколько основных направлений применения антигестагенов (мифепристона): срочная контрацепция, регуляция менструального цикла, лечение эндометриоза, лейомиомы матки, рака яичников, эндометрия и предстательной железы. Доказана противоопухолевая активность мифепристона при лечении опухолей, содержащих стероидные рецепторы, таких, как менингиома, глиома, опухоль молочных желез и др. Мифепристон модифицирует эстрогензависимые изменения в эндометрии (пролиферацию, васкуляризацию, отек эндометриальной стромы) и миометрии, не связываясь при этом с рецептором эстрадиола [41]. Ингибирование эстрогениндуцированного образования желез и дегенеративные изменения железистых клеток в эндометрии зависят от дозы препарата [72]. Повышение уровня рецепторов эстрогенов под действием мифепристона связано с блокадой ингибирующего действия прогестерона на синтез рецепторов эстрадиола.

По данным R. Greb и соавт., мифепристон оказывает прямое антиангиогенное действие и приводит к резкому уменьшению как содержания СЭФР, так и экспрессии мРНК СЭФР в эндометрии [75].

С учетом вышеперечисленных свойств мифепристона и современной концепции патогенеза лейомиомы матки как стероидзависимого заболевания с доминирующим влиянием прогестерона повысился интерес к изучению его эффективности в лечении лейомиомы. В настоящее время уже накоплен некоторый опыт клинического применения мифепристона в лечении данной патологии.

Длительное применение мифепристона считается эффективным при лечении лейомиомы матки, эндометриоза (25—100 мг в сутки в течение 6 мес) и, возможно, при неоперабельных менингиомах (200 мг в сутки), неоперабельном синдроме Кушинга [46, 73].

Многочисленные исследования, проведенные на животных, и сообщения о применении у людей подтверждают в основном антиэстрогенное действие мифепристона на эндометрий, миометрий, ткань молочной железы. Однако имеются также данные, позволяющие предположить, что мифепристон может не влиять на эстрогеновую среду и, следовательно, вызывать пролиферативный эффект (только в эндометрии) [46, 73]. При этом прослеживается дозозависимое влияние мифепристона на эндометрий.

Однако эффективность и безопасность применения мифепристона, особенно в высоких дозах (более 100 мг), недостаточно изучены. S. Ron Newfield и соавт. впервые описали случай у взрослой женщины с синдромом Кушинга и остеопорозом,

которая получила лечение мифепристоном в дозе 400 мг в сутки с целью достижения антиглюкокортикоидного эффекта и предотвращения дальнейшей потери костной ткани. В результате каждого из двух 6-месячных курсов лечения мифепристоном (с 9-месячным перерывом) развивалась обширная простая гиперплазия эндометрия. После прекращения лечения мифепристоном состояние эндометрия и размеры матки нормализовались [73]. Таким образом, применение высоких доз мифепристона на протяжении длительного времени может приводить к развитию гиперплазии эндометрия, так как отсутствует антипролиферативный эффект прогестерона [46, 73]. В работе D. Baird и соавт., посвященной изучению воздействия на эндометрий длительного применения низких доз мифепристона с целью контрацепции (2 и 5 мг ежедневно, перорально, в течение 120 дней в непрерывном режиме), выявлена асинхронность между яичниковой активностью и гистологическим состоянием эндометрия без признаков гиперплазии и атипичии. При этом овуляции и менструации были подавлены более чем в 90% циклов, синтез эстрогенов и гистологическое состояние эндометрия соответствовали фазе пролиферации, отмечалось снижение индекса пролиферации [45]. Вышеперечисленные факты позволяют сделать вывод о дозозависимом влиянии на эндометрий и указывают на необходимость соблюдения интервалов между визуализирующими исследованиями малого таза (ультразвуковое, рентгенологическое исследование, магнитно-резонансная томография) у женщин, длительно принимающих мифепристон.

Учитывая способность мифепристона вызывать разрушение и десквамацию эндометрия в ранних сроках беременности [40], L. Kettel и соавт. [76] применили мифепристон с целью вызывать регрессию эндометриоза у 6 женщин с регулярным менструальным циклом и лапароскопически подтвержденным диагнозом (в суточной дозе 100 мг или 2 мг/кг, ежедневно, в течение 3 мес). В период лечения у всех пациенток отмечалась аменорея при отсутствии изменений в сыроворотке крови уровня эстрадиола, эстрогена, тестостерона, андростендиона, ФСГ, СТГ и пролактина. После прекращения лечения мифепристоном регулярный менструальный цикл установился в течение 3—6 нед у всех пациенток. Это лечение вызвало также антиглюкокортикоидное действие, о чем свидетельствует повышение уровня кортизола и АКТГ. Все пациентки до лечения мифепристоном испытывали тазовые боли. После лечения при диспансерном наблюдении от 1 до 2 лет у 3 из 6 пациенток отмечалось уменьшение боли, у 1 пациентки боль возобновилась, но

с меньшей интенсивностью. У 2 пациенток после окончания лечения наступила беременность. У 5 пациенток была произведена контрольная лапароскопия, при которой только у 1 пациентки отмечалось исчезновение эндометриoidных имплантатов, у всех остальных эндометриoidные имплантаты сохранились. Из побочных эффектов отмечались приливы слабой интенсивности в первые 8 нед лечения. В последующих исследованиях суточная доза мифепристона была снижена до 50 мг и курс лечения был продлен до 6 мес — у всех пациенток с эндометриозом тазовые боли уменьшились, отсутствовали побочные эффекты и эндометриoidные имплантаты регрессировали в 55% случаев [76].

В настоящее время известно о применении мифепристона в лечении рака молочной железы. Так, в литературе есть сообщения об эффективности мифепристона при прогрессирующем раке молочной железы, при этом отмечена кратковременная (5—10 мес) стабилизация заболевания [74]. По данным Horowitz, при лечении мифепристоном (200 мг в сутки в течение 4—6 нед) 22 пациенток с раком молочной железы и выключенной функцией яичников (в результате химио- или лучевой терапии или применения тамоксифена) у 12 отмечалась частичная регрессия или стабилизация опухолевого процесса [77].

В другом исследовании у 11 пациенток с метастазированным раком молочной железы в постменопаузальном периоде проводилось лечение мифепристоном в суточной дозе 200—400 мг в течение 3—34 недель после лечения тамоксифеном. У 6 пациенток опухолевый процесс стабилизировался в течение 3—8 мес, при этом эффективность мифепристона коррелировала с присутствием прогестероновых рецепторов в опухоли. Побочные эффекты были связаны с антиглюкокортикоидным действием мифепристона [77]. Однако, по мнению ряда авторов, преждевременно делать определенные выводы относительно терапевтической эффективности мифепристона при данной патологии.

В зарубежной литературе также имеются сообщения о применении мифепристона при менингиомах. Основанием для применения мифепристона явилось то, что внутричерепные менингиомы чаще встречаются у женщин, чем у мужчин, симптомы заболевания усиливаются во время беременности и ослабевают после родов. Предложена гипотеза о стимулирующем влиянии стероидных гормонов на рост менингиомы, подтвержденная случаями удачного лечения менингиом бусерелином. Grunberg и соавт. применили мифепристон в лечении неоперабельной формы менингиомы у 28 пациентов (9 мужчин; 19 женщин в периоде постменопаузы или пременопаузы) в

суточной дозе 200 мг ежедневно, в течение 24 мес. Во многих случаях, где была проведена контрольная томография или ядерно-магнитно-резонансное исследование, было установлено уменьшение размеров опухоли [77]. В исследованиях Lamberts и соавт. в результате лечения мифепристоном неоперабельной формы менингиомы в той же дозе в течение 12 мес регрессия опухоли отмечалась у 3 из 10 пациентов, а головная боль уменьшилась у 5 из 10 пациентов [77].

В течение последних лет в мире накоплен значительный опыт применения мифепристона в лечении лейомиомы матки. Одними из первых А. Murphy и соавт. [78] применили мифепристон в суточной дозе 50, 25 и 5 мг в течение 3 мес непрерывно у женщин в возрасте 18—45 лет с симптоматической миомой матки с сохраненным менструальным циклом. Методом трехмерной сонографии измерялось изменение размеров каждого миоматозного узла. Размер миомы у пациенток, которые принимали мифепристон в дозе 50 мг в сутки, уменьшился на 22% в течение 4 нед, на 39% в течение 8 нед и на 49% в течение 12 нед. Степень уменьшения миоматозных узлов хорошо сравнима с той, которая наблюдалась после лечения агонистами ГнРГ в течение 6 мес. Применение мифепристона в дозе 25 мг в сутки было столь же эффективным в достижении регрессии миоматозных узлов, как и 50 мг в сутки, в отличие от суточной дозы 5 мг (эффект отсутствовал). В период лечения уровень сывороточного эстрадиола и эстрогена не изменился. Более того, длительное применение мифепристона не повлияло на состояние минеральной плотности костной ткани (измерение проводилось в костной ткани позвоночника и бедра после 3-месячной терапии мифепристоном в суточной дозе 50 мг). При этом у пациенток, принимавших препарат в дозе 50 мг в сутки, менструации отсутствовали, у 28—40% пациенток, принимавших препарат в дозе 25 мг в сутки, отмечались менструальноподобные реакции. Концентрация лютеинизирующего гормона, андростендиона и тестостерона увеличилась только в течение первых 3 нед лечения и в дальнейшем уменьшилась до базального уровня. Также отмечалось снижение уровня ФСГ у пациенток, которые получали 25 или 5 мг мифепристона в сутки. Уровень ДГЭА и ДГЭА-С повысился после 3 мес лечения вследствие вторичного андрогенного эффекта мифепристона, но при этом ни у одной из пациенток не отмечалось гирсутизма. Уровень свободного кортизола в моче пациенток, которые получали суточную дозу 25 или 50 мг, не изменился [78]. Эти неожиданные гормональные изменения могли явиться следствием потери обратной связи прогестерона с гипоталамо-гипофизарной системой и стать

причиной нециклических гормональных изменений и овуляции.

S. Eisinger и соавт. при применении у женщин с симптоматической лейомиомой матки мифепристона в суточной дозе 5 и 10 мг в течение 6 мес отметили, что средний объем матки уменьшился с незначительной разницей в обеих группах: на 48% ($p=0,001$) в группе принимавших 5 мг и на 49% в группе принимавших 10 мг. При этом симптомы, связанные с лейомиомой значительно уменьшились в обеих группах. Аменорея наблюдалась в 60–65% случаев от общего числа. У пациенток с анемией отмечалось увеличение содержания гемоглобина в среднем на 25 г/л. Простая гиперплазия эндометрия наблюдалась у 28% пациенток без различия между группами, при этом атипической гиперплазии не отмечено [51].

По мнению ряда авторов, антигестагены являются многообещающими в лечении лейомиомы матки [5, 6, 11, 16, 29, 51, 62, 63, 76–78]. Эти препараты широко использовались в течение 20 лет и известны как безопасные, но медицинская политика препятствовала их дальнейшему исследованию [62]. По мнению T. Elgar-Geva и соавт., применение мифепристона в дозе 50 мг в сутки в течение 3 мес является наиболее оправданным [62].

В исследовательской работе, проведенной китайскими учеными в 1998 г. с целью сравне-

ния результатов и побочных эффектов при лечении лейомиомы матки мифепристоном в суточной дозе 12,5 мг перорально или агонистами ГнРГ в суточной дозе 150 мг подкожно в течение 3 мес, было выявлено, что клинические симптомы одинаково уменьшились в обеих группах, при этом объем лейомиомы сократился на 20% в 90% случаев в группе получавших агонисты ГнРГ, тогда как в группе получавших мифепристон такой эффект наблюдался в 91,1% случаев [63]. Таким образом, авторы предполагают, что мифепристон является наиболее перспективным средством в лечении лейомиомы матки.

Исходя из вышеизложенных фактов, можно предположить, что клиническая эффективность и хорошая переносимость мифепристона позволяют успешно использовать его при лечении лейомиомы матки у женщин репродуктивного возраста. При этом представляется актуальным изучение клинической эффективности мифепристона на основе комплексного сравнительного исследования состояния рецепторного аппарата миометрия и опухолевой ткани миоматозных узлов. Результаты предполагаемых исследований позволят более точно определить как показания, так и противопоказания к применению мифепристона при лейомиоме матки и, возможно, выявить его преимущества среди множества других методов лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вихляева Е.М. Молекулярно-генетические детерминанты опухолевого роста и обоснование современной стратегии при лейомиоме матки. *Вопр онкол* 2001; 47: 2–3.
2. Бурлев В.А., Волков Н.И., Павлович С.В. Влияние агониста гонадотропин-рилизинг-гормона на пролиферативную активность и апоптоз у больных миомой матки. *Пробл репрод* 2003; 3: 27–31.
3. Сидорова И.С., Рыжова О.В. Роль факторов роста в патогенезе миомы матки. *Акуш и гин* 2002; 1: 12–13.
4. Stewart E.A., Friedman A.J. Steroidal treatment of leiomyomas: preoperative and long-term medical therapy. *Semin Reprod Endocrinol* 1992; 10: 344–357.
5. Rein M.S. Advances in uterin leiomyoma research: the progesterone hypothesis. *Environ Health Persp* 2000; 108: Suppl 5: 791–3.
6. Rein M.S., Barbieri R.L., Freedman A.J. Progesteron: a critical role in the pathogenesis of uterine myomas. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 1: 14–18.
7. Walker C.L., Burroughs K.D., Davis B. et al. Preclinical evidence for therapeutic efficacy of selective estrogen receptor modulators for uterine leiomyoma. *J Soc Ginecol Invest* 2000; 7(4): 249–256.
8. Arisi A., Sozen I. Transforming growth factor- β 3 is expressed at high levels in leiomyoma where it stimulates fibronectin expression and cell proliferation. *Fertil Steril* 2000; 73: 5: 1006–1011.
9. Vincenzo De Leo, Giuseppe Morgante, Antonio La Marca et al. A benefit-risk assessment of medical treatment for uterine leiomyomas. *J Drug Safety* 2002; 25(11): 759–779.
10. Fuhrmann U. et al. In: Pathogenesis and medical menegment of uterine fibroids. Eds. I.A. Brosens, B. Lunenfeld, J. Donnez 1999; 61–82.
11. Eldar-Geva T., Healy D.L. Medical treatment for uterine leiomyomas. *Baill Clin Obstet Gynaecol* 1998 June; 12: 269–285.
12. Burroughs K.D., Fuchs-Young R., Davis B.J. et al. Altered hormonal responsiveness of proliferation and apoptosis during myometrial maturation and the development of uterine leiomyomas in the rat. *Biol Reprod* 2000; 55(6): 485–490.
13. De Leo V., Morganie G. Uterine fibromas and the hormonal pattern: the therapeutic considerations. *Minerva Ginecol* 1996; 12: 48: 533–538.
14. Velebil P., Wingo P.A., Xia Z. et al. Rat of hospitalization for gynecologiq disorders among reproductive-age women in the United Staites. *Obstet Gynecol* 1995; 5: 86: 764–769.
15. Вихляева Е.М., Железнов Б.И. и др. Руководство по эндокринной гинекологии. М.: Медицинское информационное агентство 2002: 424–487.
16. Fujii S. Uterine leiomyoma: pathogenesis and treatment. *Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi* 1992; 8: 446 994–999.
17. Wu J., Cheng Y. Research on the relantionship between estrogen reseptor, progesterone reseptor, cell proliferation associated antigen in uterine leiomyoma and nuclear body density of myoma, serum reproductive hormone concentrations. *Chung Hua Fu Chan Ko Tsa Chin* 1995; 10: 30: 603–607.
18. De Vos S., Wilczynski S.P., Fleischhacker M. et al. P53 alterations in uterine leiomyosarcomatosis versus leiomyomas. *Gynecol Oncol* 1994; 2: 54: 205–208.
19. Ozisik Y.Y., Meloni A.M., Altungoz O. et al. Translocation (6; 10) (p21; q22) in uterine leiomyomas. *Cancer Genet Cytogenet* 1995; 2: 79: 136–138.
20. Vanni R., Marras S., Schoenmakers E.F. et al. Molecular cytogenetic characterization of del (7_q) in two uterine leiomyoma-derived cell lines. *Genes Chromosomes Cancer* 1997; 3: 155–161.
21. Кулаков В.И., Адамян Л.В., Фаиченко Н.Д. и др. Материалы II съезда Российской ассоциации врачей акушеров гинекологов. Проблемы эндокринологии в акушерстве и гинекологии. М 1997; 60–63.
22. Williams J.A. Mechanisms in hormone secretion, action and response. *Basic and clinical endocrinology*. 2 nd ed. Los Altos, California: Lange Med Publ 1986; 1–20.
23. Sanfilippa J.S., Miseljic S., Yang A.R. *Cancer* 1996; 4: 77: 710–716.
24. Stewart E.A., Nowak R.A. *Hum Reprod Updat* 1996; 4: 2: 295–306.

25. Tiltman A.J. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1997; 1: 9: 4851.
26. Van der Ven L.T., Roholl P.J., Gloudemans T. *Br J Cancer* 1997; 11: 1631–1640.
27. Andersen J. Factors in fibroid growth. *Baill Clin Obstet Gynaecol* 1998; 2: 12: 225–243.
28. Lee B.S., Stewart E.A., Sahakian M., Nowak R.A. *Am J Reprod Immunol* 1998; 1: 40: 19–25.
29. Anania C.A., Stewart E.A., Quade B.J. *et al. Mol Hum Reprod* 1997; 8: 3: 685–691.
30. Piva M., Flieger O., Rider V. Growth factor control of cultured rat uterine stromal cell proliferation is progesterone dependent. *Biol Reprod* 1996; 55(6): 1333–42.
31. Маянский А.Н., Маянский Н.А., Абаджиди М.А., Заславская М.И. Апоптоз: начало будущего. *Микробиология* 1997; 2: 88–94.
32. Bjorn Risberg M.D., Kerstin Karlsson Rh.D. *et al.* Dissociated Expression of Bcl-2 and Ki-67 in Endometrial Lesions: Diagnostic and Histogenetic Implications. *Int J Gynecol Pathol* 2002 April; 21: 2: 155–160.
33. Ambros R.A. Simple hyperplasia of the endometrium: an evaluation of proliferative activity by Ki-67 immunostaining. *Int J Gynecol Pathol* 2000; 19: 206–211.
34. Сидорова И.С. и др. Миома матки. М: Медицинское информационное агентство 2002; 256.
35. Sadan O., van Iddekinge B. *et al.* Oestrogen and progesterone receptor concentrations in leiomyoma and normal myometrium. *Ann Clin Biochem* 1987 May; 24 (Pt3): 263–267.
36. Mark D. Levie. Treatment of Uterine Fibroids. Highlights From the American Association of Gynecologic Laparoscopists 32nd Annual Meeting, Nevada. Las Vegas 2003 Nov; 18–22.
37. By Elizabeth A., Stewart M.D., Adriana Faur M.D. The future of fibroid therapy. *Contemporary OB/GYN Archive* 2000 Jul; 3.
38. Бурлаев В.А., Павлович С.В. Ангиогенез и ангиогенные факторы роста в регуляции репродуктивной системы у женщин. *Пробл репрод* 1999; 5: 6–13.
39. Сидорова И.С. и др. Морфогенез и ангиогенез простых и пролиферирующих миом матки. *Рос вестн акуш-гин* 2004; 1: 8–11.
40. Papp C., Schatz F., Krikun G. *et al.* Biological mechanisms underlying the clinical effects of mifepristone (RU486) on the endometrium. *Early Pregnancy* Oct; 4(4): 230–239.
41. Heikinheimo O., Kekkonen R., Lahteenmaki P. The pharmacokinetics of mifepristone in humans reveal insights into differential mechanisms of antiprogesterin action. *Contraception* 2003 Dec; 68 (6): 421–426.
42. Manyonda I., Sinthamoney E., Belli A.-M. Controversies and challenges in the modern management of uterine fibroids. *BJOG. Int J Obstet Gynaecol* 2004 Feb; 111: 95–102.
43. Weston G.C., Haviv I., Rogers P.A.W. Microarray analysis of VEGF-responsive genes in myometrial endothelial cells. *Mol Hum Reprod* 2002; 8: 9: 855–863.
44. Hong T., Shimada Y., Uchida S. *et al.* Expression of angiogenic factors and apoptotic factors in leiomyosarcoma and leiomyoma. *Int J Moll Med* 2001 Aug; 8(2): 141–148.
45. Baird D.T., Brown A., Critchley H.O. *et al.* Effect of long-term treatment with low-dose mifepristone on the endometrium. *Hum Reprod* 2003 Jan; 18(1): 61–68.
46. Newfield R.S., Spitz I.M. *et al.* Long-term mifepristone (RU486) therapy resulting in massive benign endometrial hyperplasia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001 Mar; 54(3): 399–404.
47. Edwards D.P., Leonhardt S.A., Gass-Handel E. Novel mechanisms of progesterone antagonists and progesterone receptor. *J Soc Gynecol Invest* 2000 Jan–Feb; 7(1 Suppl): S22–24.
48. Jiang J., Wu R., Wang Z. Effects of mifepristone on expression of estrogen receptor and progesterone receptor in cultured human eutopic and ectopic endometria. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2001 Apr; 36(4): 218–221.
49. Leonhardt S.A., Edwards D.P. Mechanism of action of progesterone antagonists. *Exp Biol Med (Maywood)* 2002 Dec; 227(11): 969–980.
50. Elger W., Bartley J., Schneider B. *et al.* Endocrine pharmacological characterization of progesterone antagonists and progesterone receptor modulators with respect to PR-agonistic and antagonistic activity. *Steroids* 2000 Oct–Nov; 65(10–11): 713–723.
51. Eisinger S.H., Meldrum S., Fiscella K. *et al.* Low-dose mifepristone for uterine leiomyomata. *Obstet Gynecol* 2003 Feb; 101(2): 243–250.
52. Chwalisz K., Gards R. *et al.* Selective progesterone receptor modulators (SPRMs): a novel therapeutic concept in endometriosis. *Ann NY Acad Sci* 2002 Mar; 955: 373–388; discussion 389–393, 396–406.
53. Klijn J.G., Styono-han B., Foekens J.A. Progesterone antagonists and progesterone receptor modulators in the treatment of breast cancer. *Steroids* 2000 Oct–Nov; 65(10–11): 825–830.
54. Bjorge L., Iversen O.E. Mifepristone—a controversial drug with great potential. *Tidsskr Nor Laegefor* 2001 Nov 20; 121(28): 3286–3291.
55. Jiang J., Wu R.F., Wang Z.H. *et al.* Effect of mifepristone on estrogen and progesterone receptors in human endometrial and endometrial and endometriotic cells in vitro. *Fertil Steril* 2002 May; 77(5): 995–1000.
56. Chwalisz K., Brenner R.M. *et al.* Antiproliferative effects of progesterone antagonists and progesterone receptor modulators on the endometrium. *Steroids* 2000 Oct–Nov; 65(10–11): 741–751.
57. Olive D.L. Role of progesterone antagonists and new selective progesterone receptor modulators in reproductive health. *Obstet Gynecol Surv* 2002 Nov; 57(11 Suppl 4): S55–63.
58. Bourlev B., Pavlovitch C. *et al.* Different Proliferative and Apoptotic Activity in Peripheral versus Central Parts of Human Uterine Leiomyomas. *Gynecol Obstet Invest* 2003; 55: 199–204.
59. Spitz I.M., Chwalisz K. Progesterone receptor modulators and progesterone antagonists in women's health. *Steroids* 2000 Oct–Nov; 65(10–11): 807–815.
60. Spitz I.M. Progesterone antagonists and progesterone receptor modulators: an overview. *Steroids* 2003 Nov; 68(10–13): 981–993.
61. Spitz I.M. Progesterone antagonists and progesterone receptor modulators. *Exp Opin Invest Drugs* 2003 Oct; 12(10): 1693–707.
62. Elgar-Geva T., Healy D.L. Other medical management of uterine fibroids. *Baill Clin Obstet Gynaecol* 1998 Jun; 12(2): 269–288.
63. Zeng C., Gu M., Huang H. A clinical control study on the treatment of uterine leiomyoma with gonadotrophin releasing hormone agonist or mifepristone. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 1998 Aug; 33(8): 490–492.
64. Вихляева Е.М. Руководство по диагностике и лечению лейомиомы матки М: Медпресс-информ 2004; 400.
65. Matsuo H., Maruo T., Samoto T. Increased expression of Bcl-2 protein in human uterine leiomyoma and its up-regulation by progesterone. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82. 1: 293–299.
66. Matsuo H., Kurachi O., Shimomura Y. *et al.* Molecular bases for the actions of ovarian sex steroids in the regulation of proliferation and apoptosis on human uterine leiomyoma. *Oncology* 1999; 57 (Suppl 2): 49–58.
67. Csaba G. Development of hormone receptors. Basel—Boston 1987; 221.
68. Evans R. *Science* 1998; 240: 889–895.
69. Розен В.Б. Основы эндокринологии. М Медицина 1994; 197–208.
70. Кареева Е.Н., Соловьева Е.В., Куртичников Н.В., Туманов А.В. Экспериментальная фармакология. М: Медицина 1999; 62: 4: 72–76.
71. Bygdeman M., Swahn M.L. *Contraception* 1985; 32: 15–51.
72. Chwalisz K., Fahrenholz F. *et al.* *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 1760–1770.
73. Ron S., Newfield, Irving M. *et al.* Long-term mifepristone (RU486) therapy resulting in massive benign endometrial hyperplasia. *Clin Endocrinol* 2001; 54: 399–404.
74. Sartor O., Figg W.D. Mifepristone: antineoplastic studies. *Clin Obstet Gynecol* 1996 Jun; 39 (2): 498–505.
75. Greb R.R., Heikinheimo O., Williams R.F. *et al.* Vascular endothelial growth factor in primate endometrium is regulated by oestrogen-receptor and progesterone-receptor ligands in vivo. *Hum Reprod* 1997 Jun; 12 (6): 1280–1292.
76. Kettel L.M., Murphy A.A. *et al.* Clinical efficacy of the antiprogesterone RU486 in the treatment of endometriosis and uterine fibroids. *Hum Reprod* 1994 Jun; 9 Suppl 1: 116–120.
77. Damodar K., Mahajan, Ph.D. Mifepristone (RU486). *Fertil Steril* 1997 Dec; 68: 6: 967–976.
78. Murphy A.A., Castellano P.Z. RU486: pharmacology and potential use in the treatment of endometriosis and leiomyomata uteri. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1994 Jun; 6(3): 269–278.
79. Gentry C.C., Okolo S.O. *et al.* Quantification of vascular endothelial growth factor-A in leiomyomas and adjacent myometrium. *Clin Sci (London)* 2001 Dec; 101(6): 691–695.
80. Poncelet C., Madeleat P. *et al.* Expression of von Willebrand factor, CD34, CD31, and vascular endothelial growth factor in uterine leiomyomas. *Fertil Steril* 2002 Sept; 78(3): 581–586.
81. Берштейн Л.М. Гормональный канцерогенез. Ст-Петербург: Наука 2000; 199.
82. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. Ст-Петербург: Фолиант 2002; 542.

Эмболизация маточных артерий — малоинвазивный метод лечения миомы матки (обзор литературы)

К.Д. МУРВАТОВ, И.С. ОБЕЛЬЧАК, С.А. МЫШЕНКОВА, Л.В. АДАМЯН

Кафедра репродуктивной медицины и хирургии факультета последипломного образования Московского государственного стоматологического университета; Главный военный клинический госпиталь внутренних войск МВД России, Москва

Ключевые слова: миома матки, лечение, эмболизация, маточные артерии.

Миома матки, известная как доброкачественная опухоль женской половой системы, остается одной из самых распространенных патологий у женщин репродуктивного и климактерического возраста. Она присутствует, по сводным данным разных авторов [3, 6, 11, 40, 54, 62], у 25—50% всех женщин в возрасте старше 30 лет, из которых приблизительно 50% наблюдаются в период менопаузы [24, 46].

Хроническая анемизация как исход некомпенсированных метроррагий при миоме матки преобладает среди показаний для оперативного лечения более чем у 70% женщин [16]. Однако не только обильные менструации характерны для данной патологии. Такие симптомы, как боли внизу живота, дизурические явления, запоры, увеличение объема живота, а в некоторых случаях бесплодие и невынашивание беременности, встречаются у 20—50% пациентов [7, 15, 54] и приводят к нарушению не только физического, но и психического состояния женщины.

Традиционным лечением в современной клинике являются медикаментозная терапия и хирургические вмешательства, такие, как миомэктомия и гистерэктомия [1, 2, 5, 11]. Помимо симптоматической миомы матки, одним из показаний к оперативному лечению являются также размеры матки более 10—12 нед. Но несмотря на высокую эффективность, операции сопряжены с рядом осложнений как от самих процедур (травмы мочевого пузыря, ранение мочеточников, сосудов, раневая инфекция, кровопотеря, спайочный процесс), так и от общего обезболивания, особенно у пациенток с сочетанной соматической патологией [9, 60]. Имеются также данные о высокой частоте рецидивов миомы (15—20%) и симптоматики (30—40%) после консервативной миомэктомии [27, 62].

Гормональная терапия гестагенами или агонистами гонадотропных рилизинг-гормонов дает лишь временный симптоматический эффект в

лечении миомы матки [3, 5, 11, 24] и сопровождается развитием осложнений, связанных с гипострогией и токсическим влиянием на паренхиматозные органы, что ограничивает длительность их применения (3—6 мес) [4, 5, 41].

Практика показывает, что существует группа больных, которым противопоказаны оперативное лечение и (или) эндотрахеальный наркоз в связи с сопутствующей патологией различных органов или систем организма, также некоторые пациентки категорически отказываются от хирургического вмешательства из-за боязни операции, потери сексуальной привлекательности и т.д. или из-за нереализованной репродуктивной функции [8, 9, 18, 19, 42].

Таким больным возможен альтернативный метод лечения, каким является эмболизация маточных артерий.

Исторические сведения

Впервые эмболизация сосудов была описана в 1904 г. Dawbain, который сделал инъекцию парафина в наружную сонную артерию с целью дооперационной подготовки у 2 больных с опухолевидными образованиями шеи и головы [23]. С того времени постепенно стали появляться сообщения об использовании эмболизации в ангиохирургической практике для остановки кровотечения различной этиологии, лечения опухолей, особенно гиперваскуляризированных, лечения артериовенозных мальформаций [35, 43].

В гинекологии эмболизация маточных артерий стала использоваться с 1970 г. [42, 54], когда S. Smith применил ее с целью остановки кровотечения в послеоперационном периоде, хотя первые сообщения появились в литературе только с 1979 г. [35, 49, 50, 66]. При неэффективности консервативных мероприятий эмболизация маточных артерий с успехом применяется для остановки кровотечений, возникших в послеродовом периоде, при пузырьном заносе, после оперативного

лечения (кесарево сечение, гистерэктомия, миомэктомия) [12, 29, 36, 61, 66].

В нашей стране впервые эмболизация была проведена в начале 80-х годов прошлого века в гинекологическом отделении Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН совместно со специалистами Института хирургии им. А.В. Вишневского у пациентки с массивным послеродовым кровотечением. Данный случай опубликован в газете «Известия» в статье «Марину спасали все». В дальнейшем эмболизация проводилась у больных с ангиодисплазиями таза.

Первая эмболизация маточных артерий в лечении миомы матки была сделана во Франции в 1994 г. J. Ravina с целью уменьшения кровопотери при последующей миомэктомии. Наблюдавшийся клинический эффект позволил авторам применить эмболизацию маточных артерий как альтернативу хирургическому лечению вначале у больных с крайне высоким операционным риском, а затем и у остальной категории пациентов [27, 43]. С тех пор интерес к данной процедуре быстро рос. Активное использование эмболизации маточных артерий в лечении миомы матки наблюдается в Великобритании и США. Во всем мире к настоящему времени сделано более 30 000 эмболизаций [35].

Показания к эмболизации маточных артерий

Идеальными кандидатами на эмболизацию маточных артерий являются женщины с симптоматическими миомами, с реализованной генеративной функцией, в пременопаузе, которые отказываются от гистерэктомии [58, 60]. Однако в последнее время показания к эмболизации маточных артерий для лечения миомы матки все более расширяются. По мнению большинства авторов [25, 33, 59], к ним можно отнести субмукозное или интерстициальное расположение миоматозного узла, размеры миоматозного узла более 2 см, неэффективность консервативного лечения, нежелание женщины терять матку по своим или религиозным убеждениям, противопоказания к общему наркозу и (или) оперативному лечению. В последних работах имеются положительные результаты у пациенток с нереализованной генеративной функцией [18, 21, 56]. В настоящее время эмболизация применяется как первичное лечение симптоматической миомы матки.

Противопоказания

До сих пор остается дискуссионным вопрос, что относить к противопоказаниям эмболизации маточных артерий. По мнению некоторых авторов [22, 33, 40, 54], противопоказаниями явля-

ются субсерозный узел «на ножке», беременность, тазовая инфекция в стадии обострения, аллергия на контрастное вещество, артериовенозные пороки развития, нереализованная репродуктивная функция, недифференцированное опухолевидное образование в малом тазу, подозрение на лейомиосаркому. Однако при соответствующей терапии некоторые противопоказания возможно устранить. Так, антигистаминные препараты до и во время процедуры предотвращают опасную для жизни реакцию на контрастное вещество и не оказывают негативного влияния на выполнение операции. После соответствующего лечения острых инфекционных заболеваний и благоприятного течения восстановительного периода также возможно данное вмешательство. Желание женщины в будущем иметь детей вполне может быть рассмотрено как показание к эмболизации при бесплодии на основании имеющихся в литературе данных о благоприятном течении беременности и родов после этого вмешательства [18, 21, 56]. Однако в связи с тем, что до настоящего времени влияние эмболизации маточных артерий на репродуктивную функцию до конца не уточнено, желание женщины в будущем иметь детей некоторыми авторами не считается показанием к вмешательству [33, 41].

Анатомия маточной и яичниковой артерий

Известно, что матка имеет обширное кровоснабжение, прежде всего из маточных артерий, которые отходят от внутренней подвздошной артерии, а также за счет коллатерального кровообращения [37, 41, 43, 54]. У женщины, не имеющей миомы матки, маточные артерии не визуализируются при тазовой ангиографии [54]. А при наличии данной патологии маточная артерия, как правило, расширена, извита и хорошо визуализируется при селективной ангиографии [24].

Основную часть маточной артерии условно делят на три сегмента. Первый сегмент располагается близко к боковой стенке малого таза, второй сегмент — в параметрии, третий сегмент, названный конечной артерией, располагается по боковой стенке матки и направляется к маточной трубе. Основными ветвями маточной артерии являются мочеточниковая ветвь, кровоснабжающая дистальную часть мочеточника (обычно невидима), цервико-влагалищная ветвь, кровоснабжающая влагалище и шейку матки, маточные внутренние ветви, кровоснабжающие миометрий, и основные ветви, кровоснабжающие дно матки [43]. В 9% случаев цервико-влагалищная ветвь отходит от внутренней подвздошной артерии. Наконец, средние трубные и яичниковые ветви являются продолжением маточной артерии. Приблизительно в 10% случаев дно матки

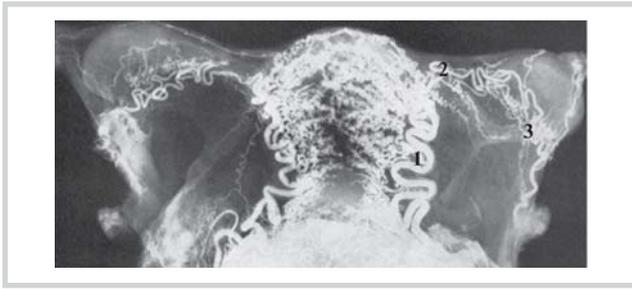


Рис. 1. Артерия матки и ее ветви. Изолированный препарат матки [10].

1 — *a. uterina*; 2 — *r. tubarius*; 3 — *r. ovaricus*.

кровооснабжается яичниковыми артериями. Редко яичниковая артерия может кровоснабжать все тело матки.

Яичниковые артерии отходят от брюшной аорты приблизительно в 83% случаев. В 17% случаев яичниковые артерии могут отходить от почечных артерий или другого тазового сосуда. Кровооснабжение яичников может быть от маточной

артерии и от ветвей, которые образуют трубное и яичниковое артериальное сплетение. В 40% случаев яичниковая артерия исключительно кровоснабжает яичник, а в 30% яичник может кровоснабжаться за счет яичниковой и маточной артерий. У 10% пациенток маточная артерия — основной источник кровоснабжения яичников [43].

Знание этих анастомозов важно, так как они обеспечивают коллатеральный кровоток, который может привести к неудачной или яичниковой эмболизации, однако обнаружение маточно-яичниковых анастомозов возможно при селективной ангиографии только в 15% случаев [37].

Подготовка пациентов к операции.

Методика проведения тазовой артериографии и эмболизации маточных артерий

Проведение интервенционных рентгенохирургических сосудистых вмешательств, в частности эмболизации маточных сосудов, включает в себя ряд общих последовательных этапов: подготовку

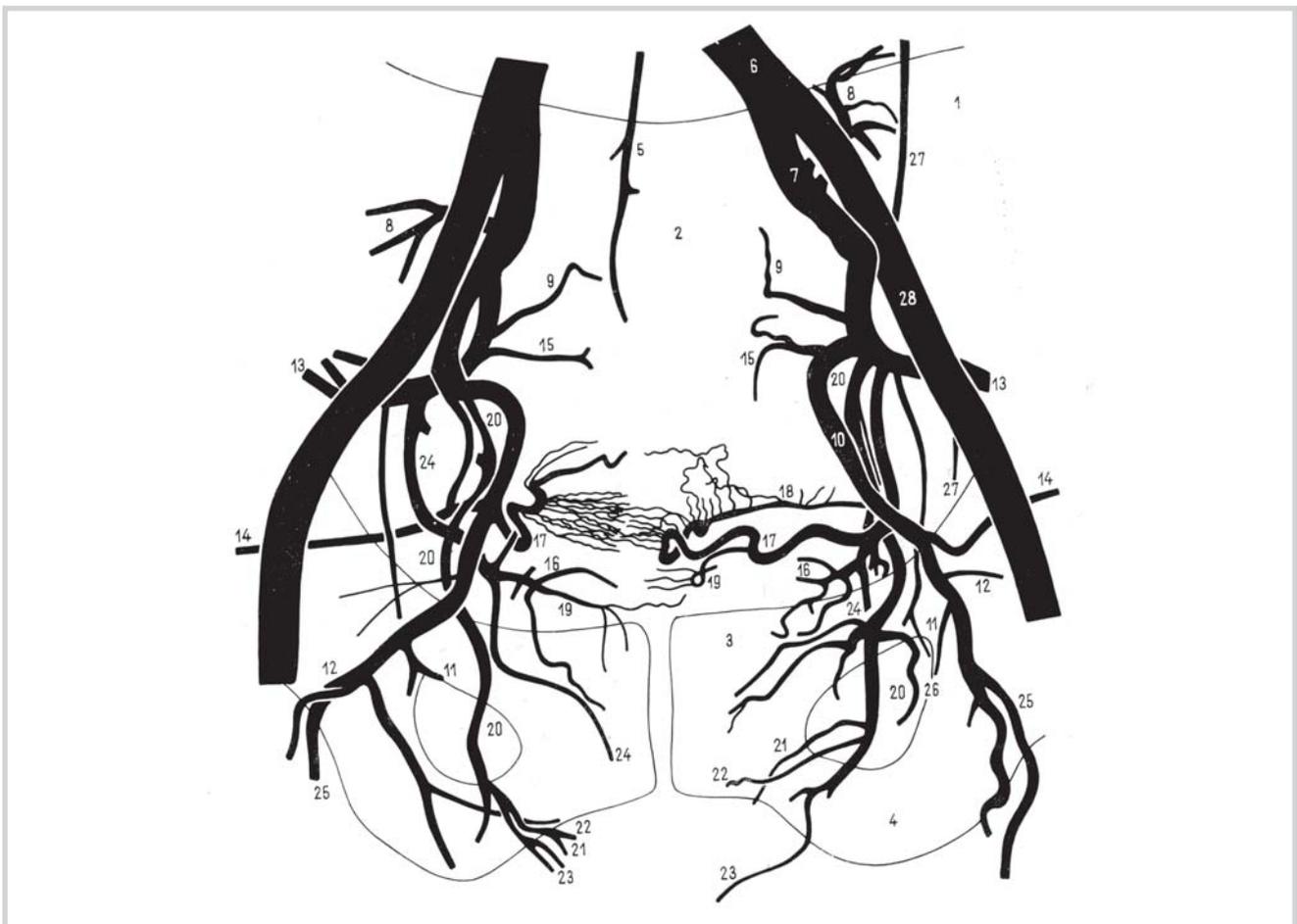


Рис. 2. Общая подвздошная артерия и ее ветви [10].

1 — *os ilicum*; 2 — *os sacrum*; 3 — *os pubis*; 4 — *os ischii*; 5 — *a. sacralis mediana*; 6 — *a. iliaca communis*; 7 — *a. iliaca interna*; 8 — *a. iliolumbalis*; 9 — *aa. sacrales laterales*; 10 — *a. obturatoria*; 11 — *r. pubicus*; 12 — *r. acetabularis*; 13 — *a. glutea superior*; 14 — *a. glutea inferior*; 15 — *a. vesicalis superior*; 16 — *a. vesiciflis inferior*; 17 — *a. uterina*; 18 — *r. tubarius*; 19 — *a. vaginalis*; 20 — *a. pudenda interna*; 21 — *a. rectalis inferior*; 22 — *a. perinealis*; 23 — *rr. labiales posteriores*; 24 — *a. rectalis media*; 25 — *a. obturatoria, r. posterior*; 26 — *r. anterior*; 27 — *a. ovarica*; 28 — *a. iliaca externa*.

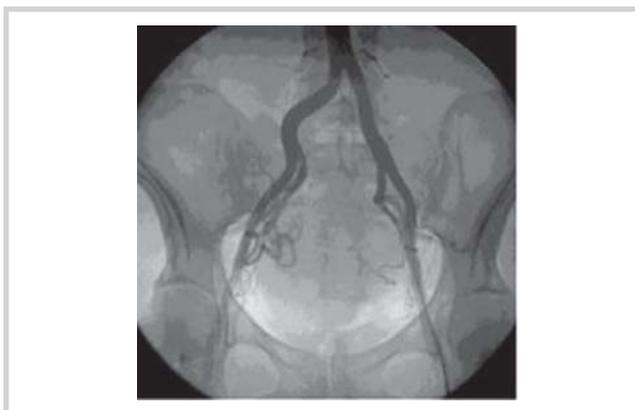


Рис. 3. Тазовая ангиография.

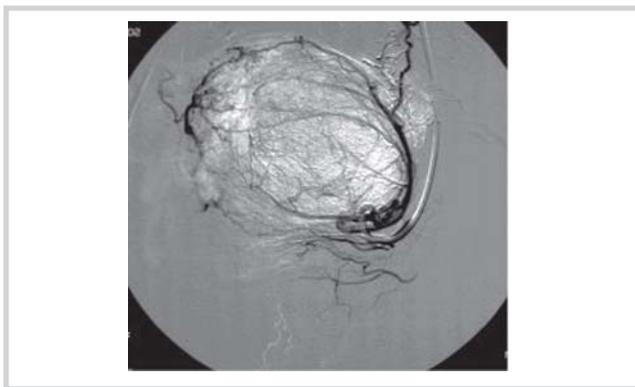


Рис. 4. Селективная ангиография левой маточной артерии.

больной, обработку операционного поля, местную анестезию, пункцию и катетеризацию сосуда (артерии), ангиоскопию (для подтверждения правильного внутрисосудистого положения катетера в просвете артерии), традиционную катетерную серийную ангиографию (тазовая), селективную, суперселективную катетеризацию и ангиографию маточных артерий, непосредственно катетерную эмболизацию маточной артерии (металлические спирали, частицы PVA, гидрогель, акриловые микросферы), контрольную ангиографию, удаление катетера из артерии, гемостаз.

Пациенток перед операцией тщательно обследуют: общеклинические анализы, ультразвуковое исследование — УЗИ и (или) магнитно-резонансная томография (МРТ), используемые для подтверждения диагноза, определения локализации, количества и размеров миоматозных узлов [18, 23, 37, 41, 45, 59, 65]. Для исключения беременности некоторые авторы рекомендуют перед эмболизацией применение контрацептивов, а при госпитализации пациенткам делается тест на беременность [18, 19, 45]. При подозрении на онкопатологию больным проводится биопсия эндометрия [15, 51, 52], а для определения функции яичников и возможности наступления ран-

ней менопаузы рекомендуется исследование крови на ФСГ, ЛГ [19, 23, 30]. Почти во всех исследованиях пациенткам назначается антибиотикотерапия до вмешательства [19, 23, 24, 33].

Эмболизация маточных артерий обычно выполняется в условиях рентгеноперационной, под местной анестезией с использованием седативных средств [35, 59]. Длительность процедуры занимает от 45 до 135 мин, в зависимости от анатомических особенностей пациентки и опыта хирурга [23, 60].

Как правило, при эмболизации маточных артерий используют трансфеморальный доступ, в редких случаях трансаксиллярный. Обычно селективная катетеризация внутренних подвздошных и маточных артерий осуществляется последовательно из одностороннего бедренного доступа справа, однако в некоторых случаях используется и двусторонний доступ [42, 43, 45]. Право на применение имеет и способ двухэтапной эмболизации маточных артерий, когда эмболизацию второй маточной артерии осуществляют через 2—3 сут. Для вмешательства требуются гибкие металлические проводники с тефлоновым или другим гидрофильным покрытиями, облегчающие селективную катетеризацию и продвижение катетера по проводнику. Используются стандартные висцеральные ангиографические катетеры, диаметр которых может достигать 3F-5F [33, 42, 43, 51].

Основная цель процедуры — эмболизация сосуда, питающего миоматозный узел, где средний размер артерии составляет около 500 мкм. Некоторые авторы рекомендуют использование частиц меньшего размера 150—300 мкм [33], однако в большинстве работ описывается использование частиц большего размера: 355—500 и 500—700 мкм [17, 19, 24, 42]. Чаще всего для эмболизации применяли микроспираль. В настоящее время отдают предпочтение частицам поливинилового спирта (частицы PVA), гидрогелю (Gelfoam).

Процедура считается завершенной после получения удовлетворительного ангиографического эффекта от эмболизации — эффект «стоп-контраст» в проксимальных отделах маточной артерии и отсутствия контрастирования дистальных сегментов артерии [13].

Доза радиации

С тех пор как эмболизация маточных артерий была сделана под контролем рентгеноскопии, доза радиации вызывает беспокойство не только у врачей, но и у женщин, особенно репродуктивного возраста. В настоящее время не известна конкретная доза облучения, которая могла бы вызвать нарушение функции яичников [48]. По данным

некоторых авторов, доза облучения составляет 22,34 кГр [47], что сопоставимо с другими диагностическими исследованиями, и она намного ниже доз, используемых для лечения злокачественных новообразований в малом тазу (до 35 000 кГр) [47]. Данные других исследований, наоборот, свидетельствуют о том, что доза радиации, поглощенная яичниками во время эмболизации, выше в 30—100 раз по сравнению с другими рентгеноскопическими исследованиями [46, 48]. Но благодаря использованию импульсной рентгеноскопии и возможности уменьшения числа снимков во время процедуры оцененная доза радиации, поглощенная яичниками (22,34 кГр), могла быть уменьшена до 9,5 кГр (от 2,21 до 23,21 кГр) [35, 48, 61].

Побочные эффекты и осложнения

Постэмболизационный синдром (боли, повышение температуры тела, диспепсические расстройства: тошнота, рвота, анорексия) встречается в разной степени практически у всех женщин, перенесших эмболизацию маточных артерий [14, 26, 40, 59]. Симптомы обычно длятся около недели и при не осложненном инфекцией течении послеоперационного периода самостоятельно проходят [27, 43]. Болевой симптом возникает, как правило, интраоперационно и длится от 12 до 24 ч. Для предупреждения и уменьшения его выраженности в большинстве медицинских центров предусматривается применение нестероидных противовоспалительных средств, а также их комбинации с наркотическими анальгетиками. Некоторые авторы рекомендуют введение местных анестетиков в маточные артерии непосредственно перед вмешательством, тогда как другие сообщают о том, что данная манипуляция вызывает спазм маточных артерий во время эмболизации [28, 38, 57].

Известны случаи, когда после эмболизации в течение нескольких дней наблюдались кровяные выделения из половых путей [35]. При обильных выделениях, сопровождающихся повышением температуры тела, болями внизу живота, можно думать о «рождении» субмукозного узла, которое наблюдается в течение 1—7 мес после вмешательства у 1—8% пациентов [35, 44, 58].

Местные осложнения, связанные с катетеризацией бедренной артерии, возможны, но довольно редки (менее 1%). Довольно часто, как и после любой ангиографии, после эмболизации маточных артерий в месте пункции может сформироваться гематома, которая рассасывается в течение ближайших недель [24, 35].

Инфекция — одно из осложнений, связанное непосредственно с ишемией и некрозом миоматозных узлов или матки. Эндометрит, пиомет-

ра и некроз матки являются одними из основных причин гистерэктомии после эмболизации маточных артерий [46].

Случайная эмболизация яичника возможна вследствие яичниково-маточных коллатералей. J. Pelage и соавт. [51] выявили коллатерали между маточной и яичниковой артерией у 11% пациентов, которым была произведена тазовая ангиография. Этой версии поддерживаются R. Ryu и соавт. [55], которые показали при доплеровском исследовании, что у 50% пациенток после эмболизации маточных артерий снижено кровоснабжение яичников.

Аменорея зарегистрирована у 3—15% пациенток, перенесших эмболизацию маточных артерий [22, 25, 31, 46, 54], и, как полагают, это является следствием случайной эмболизации яичников через коллатеральные яичниково-маточные артерии или облучения во время процедуры [18, 52]. Однако следует заметить, что постоянная аменорея встречается менее, чем в 3—8% случаев [25, 36, 44, 54] и в основном у женщин климактерического возраста [25]. Временная аменорея наблюдается, по данным разных авторов, в течение 1 или 2 мес [19, 25].

Такие вызванные случайной эмболизацией осложнения, как ишемические повреждения прямой кишки, мочевого пузыря, ягодичных мышц и седалищного нерва, регистрируются, но встречаются с частотой менее 1 на 1000 пациенток [20, 27, 63].

Известны данные о 3 пациентках, у которых после эмболизации маточных артерий была диагностирована саркома матки. Одна женщина из Торонто, вторая — из Оксфорда, третья — из Парижа [68, 69]. К сожалению, невозможно дифференцировать лейомиосаркому матки от миоматозных узлов без гистологического исследования. Нет особо отличительных признаков злокачественности опухолевидного образования и быстрого роста узлов при УЗИ или МРТ.

Были сообщения о 4 смертельных случаях у пациенток, перенесших эмболизацию маточных артерий: у двух развился сепсис и полиорганная недостаточность, у двух других была тромбоэмболия легочной артерии [43, 46, 65].

РЕЗУЛЬТАТЫ

О результатах эмболизации судят по двум критериям: клиническому (исчезновение или уменьшение выраженности симптомов) и визуальному (уменьшение размеров миоматозных узлов и матки). Даже при том, что изменение размеров миомы матки является более объективным критерием, цель процедуры состоит в том, чтобы уменьшить частоту клинических симптомов и улучшить жизнь женщины.

Таблица. Результаты эмболизации маточных артерий, по данным разных авторов

Автор	Число больных	Эмболизирующий материал	Время наблюдения	Уменьшение размеров матки и миоматозных узлов (м/ц)	Двусторонняя эмболизация	Результаты	Осложнения	Фертильность
G. Pron и соавт. [26]	555	PVA 355—500	8 мес	Матка на 35%, м/у на 42%	95%	Меноррагия у 83%, боль у 77%, дизурические явления у 86%	—	Аменорея у 17 (3%) до 40 лет
F. Hutchins и соавт. [22]	305	PVA	1 год	Матка на 48%	96%	Меноррагия у 92%, боль у 92%	Гистерэктомия у 6 (2%), миомэктомия у 5 (1,6%)	
J. Pelage и соавт. [51]	80	PVA 150—300	1 год	М/у на 52%	95%	Меноррагия у 90%	Миомэктомия у 5 (6,2%), гистерэктомия у 1 (1,2%)	Аменорея у 6 (8%), беременность у 3 (4%)
J. Ravina и соавт. [52]	286	PVA	6 мес	М/у на 60%	85%			Беременность у 13 (4%)
B. McLucas и соавт. [44]	167	PVA	1 год	М/у на 37%	98%	Меноррагия у 82%, боль у 69,7%	Гистерэктомия у 6 (3,5%), «рождение узла» 8 (5%)	Аменорея у 4 (2,4%), беременность у 2 (1,2%)
A. Vashisht и соавт. [66]	22		1 год	М/у на 25%	100%		Смерть 1 женщины от септического шока и полиорганной недостаточности	Беременность у 1 (0,04%)
J. Spies и соавт. [32]	200	PVA 500—710	1 год	Матка на 38%, м/у на 58%	99%	Меноррагия у 90%, боль у 91%	Легочная эмболия у 1 (0,5%), «рождение узла» у 2 (1%), эндометрит у 2 (1%)	
S. Goodwin и соавт. [28]	60	PVA 500—700	1 год 4 мес	Матка на 42,8%, м/у на 48,8%	100%	Меноррагия у 81%, симптомы, связанные с объемом миомы у 92%	Гистерэктомия у 2 (3,3%), миомэктомия у 4 (6,6%)	Аменорея у 1 (1,6%)
И.С. Обельчак и соавт. [13]	45	PVA 355—710, гидрогель (Gelfoam), микроспираль	3 года	Матка на 54,8%, м/у на 65%	77%	Меноррагия у 79%, боль у 70%	Гистерэктомия у 1 (2,2%), миомэктомия у 1 (2,2%), «рождение узла» у 8 (18%)	Аменорея в 45—50 лет у 8 (18%)

Двустороннюю одномоментную эмболизацию маточных артерий удается осуществить у 85—100% пациенток [23, 25, 28, 37, 44, 52]. Помимо анатомических особенностей больной, спазм маточной артерии может привести к неудачной окклюзии сосуда или случайной эмболизации других сосудов. Для оценки результатов в большин-

стве исследований используются анкетирование пациенток [18, 25, 65], УЗИ [18, 25, 42], в некоторых случаях МРТ [19, 65].

После эмболизации происходит постепенное уменьшение размеров матки и миоматозных узлов. Матка, по данным разных авторов [23, 25, 28, 32, 44, 52], уменьшается на 35—48%, а мио-

матозные узлы — на 25—60% относительно первоначального размера. Наиболее значительным изменениям подвергались субмукозные миомы. В 1—8% случаев наблюдалось «рождение узла» [32, 35, 43, 44]. Миоматозные узлы значительно изменяются по своему гистологическому составу. После эмболизации маточных артерий в миоматозных узлах наступает процесс ишемии и последующего образования инфаркта. А дальнейшее постепенное склерозирование узлов и дегидратация приводят к уменьшению размеров опухоли [54]. R. Jha и соавт. [34] демонстрировали, что гипертрофические фиброзные опухоли в соответствии с критериями МРТ уменьшаются в размере больше, чем опухоли с меньшим кровоснабжением.

Уменьшение симптоматики, в частности нормализация менструаций, наблюдалось у 81—92% пациенток [23, 25, 28, 32, 44, 51]. Выраженность симптомов, обусловленных размерами миоматозных узлов (например, дизурические явления и увеличение размеров живота), а также болевой синдром на 70—92% уменьшаются [23, 25].

Влияние эмболизации маточных артерий на репродуктивную функцию все еще до конца не ясно. J. Ravina и соавт. [53] сообщали о 12 случаях беременности у 9 из 184 женщин, которые перенесли данную операцию. Среди этих 12 беременностей было 4 родов в срок, 3 преждевременных родов и 5 выкидышей на малых сроках. В настоящее время в мировой практике известно о более 100 случаях наступления беременности после эмболизации маточных артерий. Большинство из них закончились родами. Однако Laurie Barclay

[39] в наблюдениях за 50 женщинами, которые забеременели после эмболизации, сообщает о том, что по сравнению с общей популяцией женщин, перенесших эмболизацию маточных артерий, отмечается более высокий риск преждевременных родов — 22% (против 5—10%), самопроизвольных абортов — 32% (против 10—15%), послеродового кровотечения — 9% (против 4—6%), тазового предлежания — 22% (против 5%), кесарева сечения — 65% (против 22%).

Представленный обзор свидетельствует, что эмболизация маточных артерий является малоинвазивным методом в лечении миомы матки. Эффективность данной операции не вызывает сомнений, что приводит к ее широкому распространению в мире. Клиницисты продолжают совершенствовать технику процедуры и эмболизирующий материал, продолжаются работы по изучению влияния доз облучения на яичники и их функцию, на возможность восстановления репродуктивной функции и т.д.

Одним из существенных недостатков эмболизации является отсутствие информации о гистологической структуре опухоли и невозможность исключения онкопатологии, что приводит к необходимости постоянного контроля за пациенткой.

Эмболизация маточных артерий ни в коем случае не исключает медикаментозного лечения или таких операций, как гистерэктомия и миомэктомия. Напротив, в некоторых случаях данные методы лечения дополняют друг друга, и возможные хирургические вмешательства могут снижать риск кровопотери и необходимость гемотрансфузии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адамян Л.В., Кулаков В.И., Киселев С.И. Опыт 1000 тотальных лапароскопических гистерэктомий. Лапароскопия и гистероскопия в гинекологии и акушерстве. М 2002; 10—12.
2. Адамян Л.В., Ткаченко Э.Р., Киселев С.И., Гайдарова А.Х. Современные методы диагностики и альтернативные методы лечения гиперпластических процессов и опухолей матки. Практическая гинекология М 2001; 89—115.
3. Вихляева Е.М. Адывантная терапия при миоме матки. Вестн РАМН 1997; 2: 16—20.
4. Вихляева Е.М. О модели гормонального канцерогенеза на примере лейомиомы матки: проблемы и перспективы. Журн акуш и жен болезней 2001; 1: XLX: 13—17.
5. Вихляева Е.М. Возможности адывантной терапии при лейомиоме матки. Руководство по диагностике и лечению лейомиомы матки. М 2004: 186—289.
6. Кулаков В.И., Адамян Л.В., Мынбаев О.А. Миомэктомия. Оперативная гинекология — хирургические энергии. М 2000; 468—497.
7. Кулаков В.И., Селезнева Н.Д., Краснополянский В.И. Доброкачественные опухоли и опухолевидные образования внутренних половых органов. Оперативная гинекология. М 1999; 167—235.
8. Кулаков В.И., Адамян Л.В., Аскольская С.И. Гистерэктомия и здоровье женщины. М 1999; 13—36
9. Кулаков В.И., Сокологорский С.В. Создание и опыт применения системы компьютерного мониторинга для обеспечения анестезии при эндоскопических операциях в гинекологии. Эндоскопия и альтернативные подходы в хирургическом лечении женских болезней. М 2000; 37—45.
10. Лужа Д. Кровеносные сосуды таза и нижних конечностей. Рентгеновская анатомия сосудистой системы. Будапешт 1973; 294—319.
11. Самойлова Т.Е. Миома матки. Обоснование неоперативного лечения (обзор литературы). Пробл репрод 2003; 9: 4: 32—36.
12. Ермолов А.С., Белозеров Г.Е. и др. Эмболизация маточных артерий у гинекологических больных с маточными кровотечениями различной этиологии. Вестн рентгенол радиол 2003; 4: 60—62.
13. Обельчак И.С., Адамян Л.В., Мурватов К.Д. Селективная эмболизация маточных артерий в лечении миомы матки. Новые технологии в гинекологии М 2003; 44—46.
14. Овчаренко Д.В., Верховский В.С., Беликова М.Е., Чхеидзе Н.Е. Эмболизация маточных артерий в лечении лейомиомы матки. Акуш и гин 2003; 5: 33—36.
15. Овчаренко Д.В. Чрескожная чрескатетерная эмболизация маточных артерий в лечении лейомиомы матки. Акуш и гин 2001; 9—11.
16. Савицкий Г.А., Савицкий А.Г. Частный патогенез осложнений миомы матки. Миома матки. Проблемы патогенеза и патогенетической терапии. Ст-Петербург 2003; 125—141.
17. Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М. Эмболизация маточных артерий в лечении миомы матки. Вопр гин акуш и перинатол 2002; 1: 2: 86—89.

18. Bradley E.A., Reidy J.F., Forman R.G. et al. Transcatheter uterine artery embolization to treat large uterine fibroids. *Br J Obstet Gynecol* 1998; 105: 235–240.
19. Chiu C.Y.V., Wong W.K., Mak H.L.J. et al. *Singapore Med J* 2001; 42(4): 148–154.
20. Carmen J. Sultana, Jay Golderg et al. Vesicouterine fistula after uterine artery embolization: A case report. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 6: 8–11.
21. Diane Shnitzler, Patti Lucas. Uterine Fibroid Embolization Good Option for Young Women. *Soc Int Radiol* 2002.
22. Francis L. Hutchins Jr., Robert Worthington-Kirsch, Robert P. Berkowitz. Selective Uterine Artery Embolization as Primary Treatment for Symptomatic Leiomyomata Uteri. *J Am Ass Gynecol Laparosc* 1999; 6(3): 279–284.
23. Francis L. Hutchins Jr., Robert Worthington-Kirsch. Embolotherapy for myoma-induced menorrhagia. *Obstet Gynecol Clin* 2000; 27: 2: 397–405.
24. Gary P. Siskin et al. Uterine Fibroid Embolization. *Radiology* 2002.
25. Gaylene Pron, Marsha Cohen, Jennifer Soucie et al. The Ontario Uterine Fibroid Embolization Trial. Part 1. Baseline patient characteristics, fibroid burden, and impact on line. *Fertil Steril* 2003; 79: 1: 112–119.
26. Gaylene Pron, John Bennett, Andrew Common et al. The Ontario Uterine Fibroid Embolization Trial. Part 2. Uterine fibroid reduction and symptom relief after uterine artery embolization for fibroids. *Fertil Steril* 2003; 79: 1: 120–127
27. Gordon C.H. Wong, Scott C. Goodwin. Uterine Artery Embolization for Uterine Fibroids. *Appl Radiol* 2001; 30(1): 26–31.
28. Goodwin S.C., Vedantham S., McLucas B. et al. Preliminary experience with uterine artery embolization for uterine fibroids. *J Vasc Interv Radiol* 1997; 8: 517–526.
29. James N. Martin, Louris E. Ridway III, John J., Connors et al. Angiographic arterial embolization and computed tomography-directed drainage for the management of hemorrhage and infection with abdominal pregnancy. *Obstet Gynecol* 1990; 76: 5: 2: 941–945.
30. James B. Spies, Antoinette R. Roth, Sheila M. Gonsalves et al. Ovarian Function after Uterine Artery Embolization for Leiomyomata: Assessment with Use of Serum Follicle Stimulating Hormone Assay. *J Vasc Interv Radiol* 2001; 12: 437–442.
31. James B. Spies. New Trends in the Management of Uterine Fibroids. III World Congress on Controversies in Obstetrics. Gynecology and Infertility NY 2002.
32. James B. Spies, Susan A. Ascher, Antoinette R. Roth et al. Uterine Artery Embolization for Leiomyomata. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 29–34.
33. Jean-Pierre Pelage, Oliver Le Dref, Philippe Soyer et al. Fibroid-related Menorrhagia Treatment with Supersselective Embolization of the Uterine Arteries and Midterm Follow-up. *Radiology* 2000; 215: 428–431.
34. Jha R.C., Ascher S.M. et al. Symptomatic fibroleiomyomata: MR imaging of the uterus before and after uterine arterial embolization. *Radiology* 2000; 217: 228–235.
35. John Reidy. Uterine Artery Embolization. *Int J Interv Cardioangi* 2003; 3.
36. Joseph A. Oliver, J. Stanley Lance. Selective embolization to control massive hemorrhage following pelvic surgery. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 135: 3: 431–432.
37. Kenneth Murphy, John Ho. Uterine Fibroid Embolization: State of the Art. Medscape Conference Coverage, based on selected session at the: Society of Interventional Radiology 28th Annual Meeting.
38. Keyoung J.A., Levy E.B., Roth A.R. et al. Intraarterial lidocaine for pain control after uterine artery embolization for leiomyomata. *J Vasc Interv Radiol* 2001; 12: 1065–1069.
39. Laurie Barclay. Uterine Artery Embolization Could Complicate Future Pregnancy. *Obstet Gynaecol* 2002; 100 (5): 869–872.
40. Mark D. Levie. Uterine artery embolization: Laparoscopic myomectomy. XVI World Congress of the International Federation of Gynecology and Obstetrics. 2000.
41. Mark D. Levie. Treatment of Uterine Fibroids. *Medscape Obstet Gynecol Wom Health* 2003; 8(2).
42. Mauricio Sena-Martins, Cecilia Maria Roteli Martins et al. *Sao Paulo Med J* 2003; 121(5): 185–190.
43. Maxim Itkin, Richard Shlansky-Goldberg. Uterine Fibroid Embolization for the Symptomatic Leiomyomata. *Appl Radiol* 2002; 31(10): 9–17.
44. McLucas B., Adler L., Perrella R. Uterine fibroid embolization: nonsurgical treatment for symptomatic fibroids. *J Am Coll Surg* 2001; 192(1): 95–105.
45. Peel Mr. K.R., Ledger W.L., Nicholson A.A. et al. Clinical Recommendations on the Use of Uterine Artery Embolization in the Management of Fibroids. Royal college of obstetricians and gynaecologists 2000.
46. National Board of Health Danish Centre for Evaluation and Health Technology Assessmen 2002; 1: 1.
47. Nolic B., Spies J.B. et al. Patient radiation dose associated with uterine artery embolization. *Radiology* 2000; 214: 121–125.
48. Nolic B., Spies J.B. et al. Uterine Artery Embolization: Reduced radiation with refined technique. *J Vasc Interv Radiol* 2001; 12: 39–44.
49. Oliver J.A. Jr., Lance J.S. Selective embolization to control massive hemorrhage following pelvic surgery. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 135: 431–432.
50. Patrick D. Roberts. Uterine Artery Embolization as a Treatment for Uterine Fibroids: Literature Review. Oregon Health Sciences University, Portland 2001.
51. Pelage Jean-Pierre, Soyer Philippe, Olivier Le Dref. Uterine Arteries: Bilateral Catheterization with a Single Femoral Approach and a Single 5-F Catheter — Technical Note. *Radiology* 1999; 210: 573–575.
52. Ravina J.H., Merland J.J., Herbretreau D. et al. Preoperative embolization of uterine fibroma. Preliminary results (10 cases) [letter, in French]. *Pres Med* 1994; 23: 1540.
53. Ravina J.H., Vigneron N.C. et al. Pregnancy after embolization of uterine myoma: Report of 12 cases. *Fertil Steril* 2000; 73: 1241–1243.
54. Robert T. Andrews. Advances in Vascular Interventions: Uterine Fibroid Embolization. Facts from Oregon Health Sciences University 2001.
55. Ryu R.K., Chrisman H.B., Omary R.A. et al. The vascular impact of uterine artery embolization: Prospective sonographic assessment of ovarian arterial circulation. *J Vasc Interv Radiol* 2001; 12: 1071–1074.
56. Pron J. et al. Promising Fertility Results for Minimally-Invasive Interventional Radiology Treatment. Multi-Center Study Shows Successful Pregnancies Following Uterine Fibroid Embolization Treatment for Fibroids 2003.
57. Reidy J.F., Bradley E.A. *Cardiovasc Interv Radiol* 1998; 21: 5: 357–360.
58. Smith S.J. Uterine fibroid embolization. *Am Fam Physician* 2000; 61(12): 3601–3611.
59. Steven Janney Smith. Uterine Fibroid Embolization. *Am Fam Physician* 2000; 61: 12.
60. Suresh Vedantham, Scott C. Goodwin, Bruce Mc. Lucas et al. Uterine Artery Embolization for Fibroids: Considerations in Patient Selection and Clinical Follow-up. *Wom Health J* 1999; 1–10.
61. Suresh Vedantham, Scott C. Goodwin, Bruce Mc. Lucas et al. Uterine Artery Embolization: An underused method of controlling pelvic hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 4: 938–948.
62. Sutton C.J.G. Treatment of large uterine fibroids. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103: 494–496.
63. Thomas J. Yeagley, Jay Goldberg et al. Labial Necrosis After Uterine Artery Embolization for Leiomyomata. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 881–882.
64. Scott C. Goodwin, Sheila C. Bonilla, David Sacks et al. *J Vasc Interv Radiol* 2003; 14: 467–476.
65. Thomas J. Yeagley, Jay Goldberg et al. Labial Necrosis After Uterine Artery Embolization for Leiomyomata. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 881–882.
66. Vashisht A., Studd J.W.W. et al. Fibroid Embolization: a technique not without significant complications. *Br J Obstet Gynaecol* 2000; 107: 1166–1170.
67. Yasuyuki Yamashita, Mutsumasa Takahashi et al. Transcatheter arterial embolization in the management of postpartum hemorrhage due to genital tract injury. *Obstet Gynaecol* 1991; 77: 1: 160–163.
68. Andrew A. Common, Tva J.M. Mocariski, Arnost Kolin et al. Therapeutic Failure Embolization Caused by Underlying Leiomyosarcoma. *J Vasc Interv Radiol* 2001; 12 (12): 1449–14452.
69. Walker W.J., Pelage J.P., Sutton C. Fibroid Embolization. *Clin Radiol* 2002; 57 (5): 325–331.

Плотность микрососудов и ангиогенная активность в эутопическом эндометрии у больных с перитонеальной формой эндометриоза

В.А. БУРЛЕВ, Н.А. ИЛЬЯСОВА, Н.И. ВОЛКОВ, А.С. ГАСПАРОВ, Е.Д. ДУБИНСКАЯ

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, Москва

Перитонеальная форма эндометриоза является паракринным заболеванием с нарушением регуляции процессов ангиогенеза в эутопическом эндометрии. Ангиогенез при этом является избыточным, что способствует имплантации эутопического эндометрия на брюшине. Поддержание ангиогенеза в эктопическом эндометрии может осуществляться за счет высоких концентраций СЭФР-А в перитонеальной жидкости.

Ключевые слова: перитонеальный эндометриоз, ангиогенные факторы роста, фактор роста фибробластов, плотность микрососудов и пролиферативная плотность микрососудов, перитонеальная жидкость, эутопический эндометрий.

Актуальность

Эндометриоз является одним из наиболее частых гинекологических заболеваний у женщин репродуктивного возраста, поскольку 7—50% менструирующих женщин страдают этим заболеванием [1].

В структуре гинекологической патологии эндометриоз занимает 3-е место после воспалительных заболеваний придатков матки и миомы, однако его патогенез остается до сих пор до конца не изученным [2, 6].

В отечественной и зарубежной литературе получила широкое распространение гипотеза «ретроградной менструации», предложенная Сэмпсоном в 1927 г. Согласно основным положениям этой теории, процесс имплантации и дальнейшего развития эктопического эндометрия невозможен без следующих двух главных условий: клетки «регургитированного» эндометрия обладают повышенной способностью к адгезии, имплантации и пролиферации, а компоненты брюшной полости не только не могут противостоять этому процессу, но и поддерживают развитие эндометриоза.

В настоящее время при изучении эндометриоза уделяется особое внимание ангиогенезу и ангиогенным факторам роста. В литературе представлены данные о некоторых аспектах ангиогенеза в эктопическом эндометрии [9, 12].

Очевидно, что эутопический эндометрий у больных эндометриозом существенно отличается от такового у здоровых женщин. Это может касаться различных изменений в его структуре, пролиферативной активности, концентрации молекул адгезии, цитокинов, факторов роста экспрессии различных генов [10].

Ангиогенез, процесс построения новых сосудов из уже существующих, является физиологическим для эндометрия в течение фаз менструального цикла, и поэтому он носит циклический характер — циклический ангиогенез. Активность этих изменений можно оценить, измерив значения ангиогенных факторов роста — сосудисто-эндотелиального фактора роста (СЭФР), его рецепторов (СЭФР-Р1 и СЭФР-Р2), основного фактора роста фибробластов (оФРФ), плотность микрососудов и их пролиферативную плотность. В случае если эутопический эндометрий обладает повышенной ангиогенной активностью, возможна регистрация увеличения этих показателей, что может подтвердить изменения свойств эутопического эндометрия, способствующих как непосредственно (при взаимодействии с брюшиной), так и опосредованно (путем повышения ангиогенной активности перитонеальной жидкости) имплантации и развитию гетеротопий.

Цель исследования: провести сравнительную оценку плотности микрососудов и ангиогенной активности в эутопическом эндометрии в различные фазы менструального цикла у больных с перитонеальной формой эндометриоза по отношению к контрольной группе.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 28 пациенток репродуктивного возраста. Образцы эндометрия были получены от одних и тех же пациенток: у 11 — в пролиферативную и у 17 — в секреторную фазы менструального цикла. Ни одна из включенных в исследование больных эндометриозом как минимум в течение 1 мес, предшествующего

оперативному вмешательству, не получала гормональных лекарственных препаратов. Распространенность заболевания оценивалась согласно классификации Американского общества фертильности (AFS, 1985) и соответствовала во всех случаях II—III стадии.

Контрольную группу составили 14 пациенток, которым производилась стерилизация маточных труб либо оперативное вмешательство по поводу доброкачественных образований яичников лапароскопическим доступом. У 6 пациенток оперативное вмешательство производилось в пролиферативную фазу менструального цикла и у 8 — в секреторную. Диагноз перитонеального эндометриоза в этой группе исключался после тщательного обследования висцеральной и париетальной брюшины на предмет наличия гетеротопических эндометриоидных очагов. Ультразвуковое исследование матки позволило исключить наличие у пациенток из этой группы диагноз внутреннего эндометриоза. Анализ фазы менструального цикла основывался на учете первого дня последней менструации, данных ультразвукового исследования, верифицировался при проведении анализа уровня стероидных гормонов в периферической крови и морфологического исследования эндометрия. Информированное согласие на использование крови и биоптатов эндометрия для проведения исследований было получено у всех пациенток.

Образцы тканей эндометрия были получены путем биопсии эндометрия, каждый образец делился на две части, одна из которых направлялась для морфологического исследования, а вторая — подвергалась немедленной заморозке в жидком азоте и хранилась в нем до начала исследований. По данным патоморфологического исследования все полученные образцы представляли собой ткань эндометрия.

Кровь получали в стандартных условиях из кубитальной вены у всех пациенток утром в день операции. Перитонеальную жидкость (ПЖ) собирали при проведении лапароскопии с соблюдением правил предотвращения контаминации кровью. Образцы ПЖ помещали в стерильные пробирки и центрифугировали при 1500g в течение 10 мин при 10 °С. Супернатант перитонеальной жидкости, как и образцы сыворотки, хранили при -70 °С до момента исследования.

Анализ СЭФР-А и его рецепторов (СЭФР-Р1 и СЭФР-Р2) в эутопическом эндометрии в стро-ме, в железистом эпителии и микрососудах проводился в различные фазы менструального цикла с использованием гистохимического метода в условиях стандартного протокола. Результаты анализировали с помощью цифровой обработки данных и программы Image-Pro Plus (версия 4.0 for

Windows) и выражали в баллах: 0 баллов — отсутствие реакции, 1 балл — от 0,1 до 33,3% , 2 балла — от 33,3 до 66,6%, 3 балла — от 66,6 до 99,9%. Процент реакции вычислялся от максимального значения. Для визуализации использовали моноклональные антитела к СЭФР-А и его рецепторам (СЭФР-Р1 и СЭФР-Р2).

Содержание прогестерона и 17β-эстрадиола изучали иммуноферментным методом с использованием набора Amerlite assay kit ("Immulite, Diagnostic Products Corporation", США).

Количественное определение (в пг/мл) СЭФР-А и оФРФ в сыворотке и в ПЖ проводилось с помощью иммуноферментного анализа ELISA (R&D Systems, США).

Определение плотности микрососудов (ПМС) и пролиферативной плотности микрососудов (ППМС) осуществляли в стандартных условиях с использованием гистохимического метода и последующей цифровой обработкой данных с помощью программы Image-Pro Plus (версия 4.0 for Windows). Все результаты выражались в мм². Для визуализации сосудов использовали моноклональные антитела к CD31 (DAKO A/S, Denmark) [14].

Анализ результатов выполняли с помощью статистической компьютерной программы SPSS for Windows (версия 11.5.1). Достоверность различий полученных результатов определялась с использованием парного либо непарного *t*-теста Стьюдента и критерия Вилкоксона. Результаты исследования представлены как средние ± стандартное отклонение/стандартное отклонение ($M \pm SE/SD$). Различия между группами считались достоверными при значении $p < 0,05$.

Исследования проводились в ГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН и в Отделе здоровья матери и ребенка Университета г. Уппсала, Швеция.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ клинических данных показал отсутствие различий между группами по возрасту пациенток и особенностям репродуктивного анамнеза.

Средний уровень 17β-эстрадиола в сыворотке крови находился в пределах стандартных нормативных значений соответственно фазам менструального цикла (табл. 1). При этом достоверных различий уровня 17β-эстрадиола и прогестерона в различные фазы цикла между пациентками обеих групп обнаружено не было. В обеих группах содержание прогестерона в секреторную фазу цикла было достоверно выше, чем в пролиферативную.

Результаты изучения ПМС и ППМС в эутопическом эндометрии в контрольной группе и у

Таблица 1. Уровень 17 β -эстрадиола (в пкмоль/л) и прогестерона (в нмоль/л) в контрольной группе и у больных с перитонеальной формой эндометриоза ($M \pm SE$)

Группа	Пролиферативная фаза		Секреторная фаза	
	17 β -эстрадиол	Прогестерон	17 β -эстрадиол	Прогестерон
Контрольная	411,0 \pm 161,1	2,9 \pm 0,9	322,5 \pm 78,5	32,1 \pm 2,5
Больные с перитонеальной формой эндометриоза	257,8 \pm 43,4	5,0 \pm 0,6	284,2 \pm 44,6	19,5 \pm 3,3

Примечание. Достоверность различия показателей между обеими группами $p > 0,05$, соответствующих показателей между разными фазами $p < 0,01$.

Таблица 2. Значения ПМС и ППМС (в мм²) в эутопическом эндометрии в контрольной группе и у больных с перитонеальной формой эндометриоза ($M \pm SD$)

Группа	Все пациентки		Пролиферативная фаза		Секреторная фаза		<i>p</i>
	ПМС	ППМС	ПМС	ППМС	ПМС	ППМС	
	1	2	3	4	5	6	
Контрольная	228,9 \pm 72,7	0,69 \pm 0,23	192,1 \pm 37,9	0,25 \pm 0,07	243,9 \pm 80,8	0,85 \pm 0,43	$p_{4-2,6} < 0,05$
Больные с перитонеальной формой эндометриоза	315,2 \pm 96,5	0,91 \pm 0,56	152,8 \pm 25,2	0,28 \pm 0,11	452,8 \pm 170,1	1,76 \pm 0,1	$p_{3-5} < 0,05$ $p_{4-2,6} < 0,05$
<i>p</i>	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$	$< 0,05$	$< 0,05$	

больных с перитонеальной формой эндометриоза представлены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, существенных различий между значениями ПМС и ППМС при сравнении показателей обеих групп больных в пролиферативную фазу менструального цикла не отмечалось. При этом ПМС и ППМС у больных с перитонеальной формой эндометриоза по сравнению с контрольной группой достоверно выше в секреторную фазу цикла и достоверно выше средних значений показателей общей группы этих больных и значений, соответствующих пролиферативной фазе цикла.

В контрольной группе пациенток отмечено достоверное повышение только ППМС в секреторную фазу цикла по сравнению со средними значениями этих показателей данной группы и значений, соответствующих пролиферативной фазе цикла.

Проведен также сравнительный анализ экспрессии СЭФР-А и его рецепторов СЭФР-Р1 и СЭФР-Р2 в эутопическом эндометрии в строме, в железистом эпителии и в микрососудах в различные фазы менструального цикла в контрольной группе и у больных с перитонеальной формой эндометриоза (табл. 3).

При сравнительной оценке экспрессия СЭФР-А было выявлено достоверное повышение показателей в железистом эпителии у больных эндометриозом по отношению к контрольной группе только в секреторную фазу цикла. Экспрессия СЭФР-Р1 и СЭФР-Р2 в клетках стромы в обе фазы цикла у больных контрольной группы зна-

чительно превышала эти значения у больных с перитонеальной формой эндометриоза.

Полученные данные также свидетельствуют о достоверно более высоком уровне экспрессии СЭФР-А и его рецепторов (СЭФР-Р1, СЭФР-Р2) в железистом эпителии по сравнению с клетками стромы в обеих группах пациенток в различные фазы цикла. В контрольной группе пациенток в секреторную фазу цикла не отмечено достоверного повышения экспрессии СЭФР-А в железистом эпителии по сравнению с клетками стромы.

Результаты исследования уровня СЭФР-А и оФРФ (табл. 4) свидетельствуют о достоверно более высоком уровне СЭФР-А и оФРФ в ПЖ в пролиферативную фазу у больных контрольной группы, при этом уровень оФРФ также достоверно выше в ПЖ и в секреторную фазу. Достоверных различий уровня СЭФР-А у пациентов контрольной группы в сыворотке крови и ПЖ не выявлено.

Уровень СЭФР-А у больных эндометриозом в ПЖ характеризовался значительно более высоким значением, чем в сыворотке крови, в обе фазы цикла. Эти значения в секреторную фазу цикла были достоверно выше у больных эндометриозом по сравнению с пациентами контрольной группы.

Уровень оФРФ у больных эндометриозом в ПЖ был существенно выше, чем в сыворотке крови, в пролиферативную фазу цикла, при этом его значения в сыворотке крови значительно превышали уровень оФРФ в сыворотке крови пациентов контрольной группы.

Таблица 3. Гистохимическая оценка экспрессии (в баллах) СЭФР-А и его рецепторов (СЭФР-Р1, СЭФР-Р2) в эутопическом эндометрии в строме, в железистом эпителии и в микрососудах в различные фазы менструального цикла в контрольной группе (К) и у больных с перитонеальной формой эндометриоза (Э) ($M \pm SD$)

Маркер		Эутопический эндометрий						p
		пролиферативная фаза			секреторная фаза			
		клетки стромы	железистый эпителий	микрососуды	клетки стромы	железистый эпителий	микрососуды	
		1	2	3	4	5	6	
СЭФР-А	К	1,2±0,3	2,3±0,3	0,19±0,2	0,5±0,3	0,5±0,3	0,17±0,19	$p_{1,4,5-2} < 0,01$
	Э	0,8±0,1	2±0,2	0,3±0,19	0,5±0,1	1,5±0,2	0,4±0,15	$p_{1-2,4-5} < 0,001$
	p	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,01	>0,05	
СЭФР-Р1	К	1,2±0,2	2,0±0,3	1,25±0,7	1,2±0,2	2,0±0,2	1,19±0,6	$p_{1-2,4-5} < 0,01$
	Э	0,4±0,2	1,8±0,2	1,14±0,52	0,5±0,2	1,8±0,2	1,3±0,4	$p_{1-2,4-5} < 0,001$
	p	<0,01	>0,05	>0,05	<0,01	>0,05	>0,05	
СЭФР-Р2	К	1,2±0,2	2,4±0,6	1,57±0,5	1,2±0,2	2,5±0,2	1,27±0,17	$p_{1-2,4-5} < 0,01$
	Э	0,7±0,2	1,8±0,2	1,83±0,4	0,6±0,2	1,8±0,2	1,94±0,21	$p_{1-2,4-5} < 0,001$
	p	<0,01	>0,05	>0,05	<0,01	<0,05	<0,05	

Таблица 4. Уровень СЭФР-А и оФРФ (в пг/мл) в сыворотке крови и ПЖ в контрольной группе и у больных с перитонеальной формой эндометриоза ($M \pm SE$)

Маркер ангиогенеза	Фазы менструального цикла	Контрольная группа		Больные эндометриозом		p
		сыворотка	ПЖ	сыворотка	ПЖ	
		1	2	3	4	
СЭФР-А	Пролиферативная	79,4±41,9	222,2±34,3	117,4±18,3	217,6±35,3	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{3-4} < 0,05$
	Секреторная	120,9±14,5	124,7±17,3	109,1±36,0	281,9±64,7	$p_{2-4} < 0,05$ $p_{3-4} < 0,05$
оФРФ	Пролиферативная	3,5±1,0	61,1±5,8	9,8±2,1	43,6±9,4	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,005$ $p_{3-4} < 0,05$
	Секреторная	4,3±1,4	43,8±15,0	9,5±3,3	26,5±12,1	$p_{1-2} < 0,05$

Примечание. Различия показателей между фазами менструального цикла $p > 0,05$.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты свидетельствуют о том, что больные с перитонеальной формой эндометриоза и пациентки контрольной группы статистически достоверно сопоставимы по гормональным параметрам. В обеих группах больных отмечен достоверно более высокий уровень прогестерона в секреторную фазу цикла, однако в контрольной группе это увеличение наблюдалось в 11 раз, а в основной — только в 3,9 раза. Отсутствие значимого возрастания уровня прогестерона в пролиферативную фазу цикла у больных эндометриозом может отрицательно влиять на подавление роста эндометрия.

Несмотря на то что основной контроль роста и регрессия эндометрия осуществляются эстро-

генами и прогестероном, роль половых стероидов в регуляции ангиогенеза в эндометрии до конца не изучена. Большинство исследователей потерпели неудачу, пытаясь доказать участие половых стероидов в ангиогенезе эндометрия [5].

По другим данным, необходимо выделять и различать гормональное воздействие по его влиянию на инициацию развития эндометриоза и на поддержание уже существующего [8].

Так, при изучении развития эндометриоза у обезьян выявлено, что инициация развития заболевания не зависит ни от эстрогенов, ни от прогестерона, хотя для существования гетеротопий необходимо взаимодействие этих гормонов [7].

Данные мировой литературы по исследованию изменений ангиогенеза в эутопическом эндометрии разнообразны [4].

Полученные нами результаты о ПМС и ППМС свидетельствуют о том, что эти показатели у больных с перитонеальной формой эндометриоза по сравнению с контрольной группой достоверно выше в секреторную фазу цикла и достоверно выше средних значений показателей этой группы и значений, соответствующих пролиферативной фазе цикла.

В литературе имеется несколько исследований, показавших достоверное увеличение ПМС в эктопических очагах при аденомиозе по сравнению с ПМС в эндометрии у тех же пациентов и с контрольной группой [14]. Однако данных о ППМС, а также подобных исследований о ПМС и ППМС при перитонеальной форме эндометриоза в эутопическом эндометрии в доступной литературе не обнаружено.

Полученные в ходе исследования результаты свидетельствуют о повышении ангиогенной активности эутопического эндометрия при перитонеальном эндометриозе, что совпадает с данными литературы при аденомиозе [13].

Наличие таких изменений приводит к возникновению своеобразного ангиогенного потенциала, который создает условия для имплантации эутопического эндометрия при ретроградном попадании его в брюшную полость во время менструаций. Экстракция СЭФР-А в ПЖ из эндометрия может способствовать поддержанию ангиогенного потенциала и как следствие дальнейшему существованию гетеротопий на брюшине или стимулировать инициацию развития новых эктопических очагов.

По данным проведенного исследования, экспрессия СЭФР-А достоверно повышена в железистом эпителии у больных эндометриозом по отношению к контрольной группе только в секреторную фазу цикла. Экспрессия СЭФР-Р1 и СЭФР-Р2 в клетках стромы в обе фазы цикла была снижена у больных с перитонеальной формой эндометриоза по отношению к контрольной группе.

Не было достоверных изменений экспрессии СЭФР-А и СЭФР-Р1 в сосудах в различные фазы менструального цикла и между группами. В то же время экспрессия СЭФР-Р2 в сосудах была достоверно выше в группе больных в секреторную фазу цикла.

Также достоверно зарегистрирован более высокий уровень экспрессии СЭФР-А и оФРФ в ПЖ в пролиферативную фазу у больных контрольной группы, при этом уровень оФРФ также достоверно выше в ПЖ и в секреторную фазу. Уровень СЭФР-А у больных эндометриозом в ПЖ был намного более высоким, чем в сыворотке крови, в обе фазы цикла.

Полученные результаты свидетельствуют и о повышении ангиогенной активности ПЖ, что

приводит к увеличению хемотаксической активности макрофагов брюшной полости и, таким образом, замыкается «порочный круг» развития эндометриоза [11]. В любом случае на модели *in vitro* показано, что подобная активация ангиогенеза осуществляется за счет паракринных механизмов в брюшной полости и соответственно ПЖ, способствующих развитию эндометриоза [10].

Активация ангиогенеза в эктопическом эндометрии возможна за счет локальной гипоксии, о которой нами сообщалось в авторском свидетельстве СССР №1273799 [3]. Изменения соотношений активности между α -гидроксибутиратдегидрогеназой и лактатдегидрогеназой в сторону снижения свидетельствовали о наличии выраженной гипоксии в эутопическом эндометрии у больных с перитонеальной формой эндометриоза. В 1986 г., когда эти результаты были опубликованы, отсутствовали данные о генах семейства СЭФР и их активации под действием генов, связанных с фактором, индуцированным гипоксией. В то время объяснить полученные результаты было невозможно, и только в настоящее время этот механизм расшифрован.

Основные паракринные нарушения ангиогенеза у больных с перитонеальной формой эндометриоза представлены на схеме. Различные физико-химические факторы, гипоксия, мутации генов, вирусы оказывают воздействие на геном человека и на гены семейства СЭФР, приводя к изменению в архитектонике организации регуляции ангиогенеза. Результатом такого воздействия, исходя из полученных данных, является увеличение при эндометриозе экспрессии СЭФР-А при одновременном снижении уровня СЭФР-Р1 в секреторную фазу цикла в клетках железистого эпителия по отношению к физиологическим изменениям. Передача сигнала за счет СЭФР при паракринной регуляции направлена на активацию роста сосудов за счет увеличения в них экспрессии СЭФР-Р2 и снижения в стромальных клетках эндометрия уровня СЭФР-Р1 и СЭФР-Р2. Реализацией этого процесса является рост сосудов и увеличение плотности микрососудов и пролиферативной их активности. Избыточный ангиогенез в эутопическом эндометрии создает условия как для изменения процессов миграции оплодотворенной яйцеклетки, так и для дальнейшего его роста при ретроградном попадании в брюшную полость. Продукция эктопическим эндометрием ангиогенных факторов, в том числе и СЭФР-А, приводит к накоплению их в ПЖ и тем самым способствует поддержанию избыточного ангиогенеза в области малого таза и росту гетеротопий.

Таким образом, перитонеальная форма эндометриоза является заболеванием с объективны-

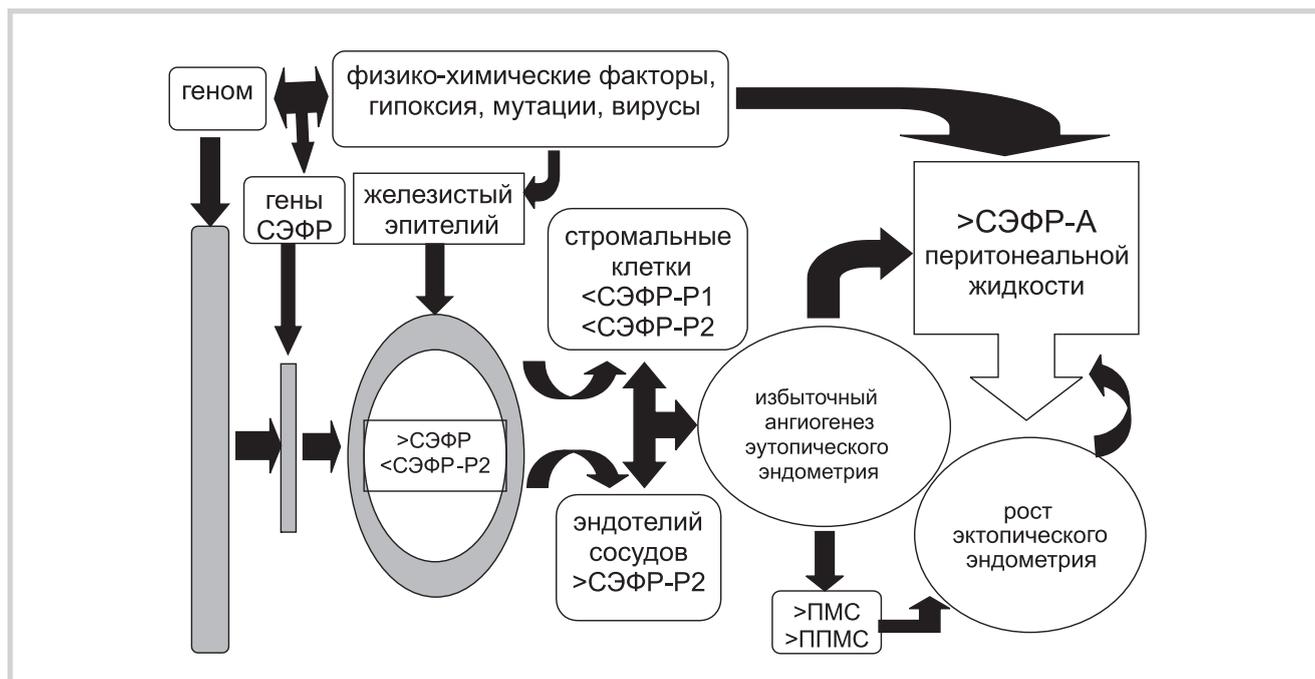


Схема. Паракринные нарушения ангиогенеза у больных с перитонеальной формой эндометриоза.

ми признаками паракринных нарушений регуляции процессов ангиогенеза в эутопическом эндометрии. Ангиогенез при этом является избыточным, что способствует имплантации эутопического эндометрия на брюшине. Поддержание ангиогенеза в эктопическом эндометрии осуществляется так же и за счет высоких концентраций СЭФР-А в ПЖ. Применение лекарственных средств, направленных на снижение роста микрососудов в эутопическом эндометрии, позволит патогенетически влиять на избыточный ангиогенез,

и эта будущая терапия может изменить представления и результаты традиционного лечения перитонеальной формы эндометриоза.

Авторы выражают благодарность проф. М. Оловссону и его сотрудникам Отдела здоровья матери и ребенка Университета г. Уппсала (Швеция) за помощь при проведении исследований. Работа выполнена при поддержке Шведской Королевской академии наук, Шведского медицинского исследовательского совета (проект №8683) и Российской Академии медицинских наук.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адамян Л.В., Кулаков В.И. Эндометриозы. Руководство для врачей М 1998.
2. Бурлев В.А., Волков Н.И., Стыгар Д.А., Гаспаров А.С. Значение факторов роста в патогенезе эндометриоза. Вестн акуш гин 1999; 1.
3. Бурлев В.А., Федорова Т.А., Пшеничникова Т.Я. Способ диагностики эндометриоза, АС СССР №1273799 1986; Бюл. №44.
4. Бурлев В.А., Павлович С.В. Ангиогенез в развитии перитонеального эндометриоза. Пробл репрод 2003; 2.
5. Caroline E. Cargett, Peter A.W. Rogers. Human endometrium angiogenesis. Reproduction 2001; 121: 181–186.
6. Craig A., Witz M.D. Current concepts in the patogenesis of endometriosis. Clin Obstet Gynecol 42: 3: 566–585.
7. DiZerega G.S., Barber D.L., Hodgen G.D. Endometriosis: role of ovarian steroids in initiation, maintenance and suppression. Fertil Steril 33: 649–653.
8. Gazvani Rafet, Templeton Allan. Peritoneal environment, cytokines and angiogenesis in the pathophysiology of endometriosis. Reproduction 2002; 123: 217–226.
9. Gescher D.M., Haensel A., Mezhofer-Malik A., Malik E. Die bedeutung der angiogenese für die Pathogenese der endometriose. Zentral Gynakol 2003; 243–246.
10. Kathy L. Sharpe-Timms. Endometrial Anomalies in Women with Endometriosis. Ann NY Acad Sci 2001; 943: 131–147.
11. McLaren J., Prentice A., Charnock-Jones D.S. et al. Vascular Endothelial Growth Factor Is Produced by Peritoneal Fluid Macrophages in Endometriosis and Is Regulated by Ovarian Steroids. J Clin Invest Vol 1996 Jul; 98: 2: 482–489.
12. Robert Z., Spaczynski M.D., PhD., Antoni J. Duleba M.D. Diagnosis of Endometriosis. Semin Reprod Med 2003; 193–208.
13. Schindi Monika M.D., Birner Peter M.D. et al. Increased microvessel density in adenomyosis uteri. Fertil Steril 2001 Jan; 75: 1.
14. Weidner N. Current pathologic methods for measuring intratumoral microvessel density within brest carcinoma and other solid tumors. Breast Cancer Res Treat 1995; 36: 169–180.



Из частных объявлений:
«Мануальный психотерапевт. Вправляю мозги».

Иммунологические причины бездетного брака (обзор литературы)

В.А. БОЖЕДОМОВ¹, И.И. ГУЗОВ², О.В. ТЕОДОРОВИЧ³

¹Урологический центр ЦКБ МПС РФ; ²Центр иммунологии и репродукции; ³ кафедра эндоскопической урологии Российской медицинской академии последипломного образования, Москва

Функция иммунной системы

Выделяют факторы неспецифического (естественного) и специфического (приобретенного) иммунитета [2]. Неспецифический иммунитет включает:

— кожу и слизистые оболочки, в том числе сальные и потовые железы, мерцательный эпителий слизистых оболочек, пищеварительные ферменты;

— гуморальные и клеточные факторы защиты, включающие лизоцим, секреты кожи и слизистых оболочек, комплемент, фибронектин, интерфероны, белки острой фазы, естественные антитела, фагоциты (неспецифический фагоцитоз), НК-клетки, нормальную микрофлору тела.

Составными частями приобретенного (адаптивного, специфического) иммунитета являются:

— гуморальные факторы защиты: В-лимфоциты и продуцируемые ими антитела (иммуноглобулины);

— факторы клеточного иммунитета, включающие Т-хелперы (*Th1*, *Th2*), цитотоксические Т-лимфоциты и фагоцитоз, опосредованный антителами.

Чтобы уничтожить «чужих», иммунокомпетентные клетки должны уметь отличать их от «своих». В основе такого распознавания лежат различия в структуре антигенов клеток. Важным для такого распознавания являются антигены главного комплекса гистосовместимости, которые у человека названы лейкоцитарными, или *HLA*. Все типы клеток организма, которые имеются у младенца на момент рождения и обладающие одинаковым набором *HLA*, считаются «своими», иммунные клетки на них в норме не реагируют. Такое состояние называется иммунологической толерантностью. Все, что отличается, — чужое. «Чужими» являются проникшие в организм бактерии и глисты, «чужими» становятся и свои клетки, если в них проник вирус или бактерия с внутриклеточным циклом развития, если произошла их злокачественная трансформация.

Способы распознавания и уничтожения достаточно сложны [1, 2]. Одним из первых этапов является поглощение патогенов макрофагами,

дендритными клетками, энтероцитами и другими антигенпрезентирующими клетками (АПК), переработка этих патогенов и представление (экспонирование) на наружной мембране АПК. Одновременно биохимические структуры патогенов служат стимуляторами продукции АПК цитокинов: ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-12, ФНО- α , фактора роста фибробластов; на поверхности АПК экспрессируются рецепторы для *IgG* и комплемента, в антимикробный иммунитет вовлекаются и продуцируемые макрофагами энзимы, в том числе эластаза, коллагеназа, лизоцим, ферменты лизосом.

Ключевым этапом формирования специфического иммунитета является активация Т-клеток. Это является результатом распознавания презентированных антигенных пептидов в комплексе с молекулами *HLA* класса II на поверхности АПК. В зависимости от силы антигенного сигнала — высоко- или низкоаффинное связывание антигена с Т-клеточным антигенным рецептором (ТкР), — происходит выбор типа клеточного ответа. Сильный сигнал посредством фосфорилирования *ITAM*, усиления притока ионов кальция в клетку и активации целого ряда транскрипционных факторов приводит к экспрессии генов, характерных для *Th1*, и к развитию Т-клеточного ответа. При поступлении более слабых импульсов (или сигнала от дендритных клеток II типа) количество молекул, участвующих в фосфорилировании, резко сокращается, ионы кальция поступают в клетку в течение короткого времени, в результате транскрипционные факторы определенного спектра активируют ген ИЛ-4, происходит дифференцировка по *Th2*-типу и развитие гуморального иммунного ответа.

В последние годы установлено [2], что переход лимфоцитов в активное состояние требует наличия второго сигнала, транслируемого через мембранные молекулы АПК *B7-1* и *B7-2* и секретируемые ими цитокины (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-12, ИЛ-15, ФНО- α). В свою очередь, экспрессия костимулирующих сигналов на поверхности АПК запускается только при активации последних через ТкР. Принято считать, что наличие двух ак-

тивирующих сигналов является обязательным условием активации «наивных» лимфоцитов. В том случае, когда непримированный *T*-лимфоцит получает лишь «первый активационный сигнал» (пептид в комплексе с *HLA* класса II), он претерпевает активационный апоптоз или же входит в состояние клональной анергии. Данный механизм, по-видимому, играет существенную роль в формировании периферической толерантности к антигенам развивающихся гамет и плода.

Иммунологический контроль репродуктивной функции

Не все клетки организма доступны иммунным клеткам, циркулирующим в крови. Некоторые отделены специальными барьерами, например, клетки сперматогенеза — гемато-тестикулярным барьером [3]. Барьерные свойства в семенниках выражены значительно сильнее, чем в яичниках [4]. Поскольку сперматозоиды появляются у мальчиков в 11—13 лет и содержат антигены, ранее не контактировавшие с иммунными клетками, на них может развиваться иммунный ответ. Чтобы этого избежать, сперматозоиды развиваются в сперматогенных канальцах, стенки которых пропускают кислород, гормоны, питательные вещества, но не позволяют контактировать с циркулирующими в крови иммунными клетками. На развивающихся сперматогенных клетках и зрелых сперматозоидах отсутствуют антигены *HLA*-комплекса [5]. Кроме того, sustentocytes (клетки Сертоли) вырабатывают особый *Fas*-белок (*CD95*), который вызывает апоптоз лимфоцитов, проникших в паренхиму яичка. Семенная жидкость дает иммуносупрессивный эффект, который обусловлен ее различными компонентами, в частности, простагландинами и трансформирующим фактором роста- β (ТФР- β) [6]. В обеспечении иммуносупрессии участвуют и эндокриноциты (клетки Лейдига), продуцирующие мужской половой гормон тестостерон — известно, что андрогены, как и другие стероидные гормоны, способны ослаблять иммунный ответ [2].

Иммунная система регулирует и течение физиологической беременности.

Беременность на первый взгляд напоминает в иммунологическом плане ситуацию, возникающую при трансплантации, поскольку плод содержит как антигены матери, так и «чужие» антигены отца. В 1953 г. П.Б. Медавар (Medawar) высказал мысль, что плод представляет собой иммунологически чужеродный трансплантат, который вынашивается матерью в течение беременности [7]. Однако наблюдения и многочисленные эксперименты показывают, что иммунологическое распознавание чужеродного плода при

физиологической беременности, в отличие от трансплантации органа, обычно не приводит к его отторжению.

В чем причины иммунологической привилегированности плода?

Во-первых, преимплантационный эмбрион и образующийся после внедрения в матку трофобласт не имеют на своей поверхности высокоиммуногенных *HLA* [8]. Кроме того, поверхность зародыша покрыта специальным слоем из сиаломуцина, защищающим от иммунного распознавания [9].

Во-вторых, в организме матери происходят перестройки, обеспечивающие успешное развитие плода. В настоящее время популярно мнение [1, 10], что для беременности характерен феномен иммунитета гуморального (*Th2*) типа, когда выработка антител преобладает над цитотоксической активностью лимфоцитов. Такая перестройка начинается уже в лютеиновой фазе менструального цикла, когда зародыш только внедряется в матку [11]. В такой регуляции важная роль принадлежит цитокинам. В частности, доминирование гуморального иммунитета над клеточным связывают с увеличением продукции ИЛ-4, который стимулирует дифференцировку лимфоцитов *Th2*-типа, синтез иммуноглобулинов *B*-лимфоцитами и одновременно подавляет генерацию цитотоксических и НК-лимфоцитов и продукцию интерферона γ (ИФН- γ). Тем не менее, начальный период после оплодотворения характеризуется временной воспалительной реакцией со стороны эндометрия, с которой коррелирует экспрессия провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО- α [12]. Данная реакция является не столько неизбежным «злом», сколько необходимым условием для успешного прикрепления и имплантации бластоцисты, поскольку блокада рецепторов этих цитокинов на материнском эндометрии предотвращала в эксперименте имплантацию зародыша. Одним из механизмов влияния ИЛ-1, а также фактора ингибции лейкоза на начальные этапы эмбриогенеза, по-видимому, является усиление адгезивных свойств трофобласта [2].

Особый интерес вызывает иммунокорригирующая функция плаценты. Многоядерный синцитиотрофобластный слой плаценты традиционно считают своеобразным «щитом» для плода, служащим барьером для материнских иммунных эффекторных механизмов [10, 14]. Одной из особенностей трофобласта является то, что клетки его наружной части на ранних сроках беременности не имеют на своей поверхности *HLA*-антигенов, а внутренний слой содержит нетрадиционный *HLA-G* [2]. Предполагают, что данная форма *HLA* выполняет функцию «универсаль-

ной карты идентичности», позволяя клетке плода быть распознанной как нечужеродная и избежать атаки НК-лимфоцитов, которые лизируют клетки, лишенные *HLA*. Кроме того, большие гранулярные лимфоциты в присутствии *HLA-G* продуцируют существенно меньшее количество различных провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИФН- γ , ИЛ-10, ИЛ-13 и др.). Одновременно трофобласт секретирует β_2 -микроглобулин, человеческий плацентарный белок-14, лактоген, а пещень плода — α -фетопротеин, также угнетающие пролиферативную активность *T*-клеток [10, 15]. Как и клетки яичка, клетки плаценты продуцируют медиаторы, аналогичные *Fas*, приводящие к локальной гибели лейкоцитов (главным образом *CD45+*) [16]. Большие гранулярные лимфоциты децидуальной оболочки вырабатывают ТФР- β , подавляющий активацию и пролиферацию цитотоксических клеток. От повреждения комплементом трофобласт защищает специальный белок *TLX (CD46)*, связывающий активные компоненты комплемента *C3b* и *C4b* [17]. Эти и ряд других механизмов обеспечивают подавление иммунологической реактивности материнского организма по отношению к развивающемуся плоду. При этом иммуносупрессия касается только *T*-клеточного звена и особенно — системы цитотоксических НК-клеток. Система естественного иммунитета, наоборот, активируется: увеличивается число гранулоцитов и моноцитов в периферической крови матери, наблюдаются признаки их активации. Это является своеобразной компенсаторной реакцией на выключения *T*-звена в обеспечении противоифекционной защиты. *B*-клеточный иммунитет при беременности сохраняется на нормальном уровне, включая содержание в крови сывороточных иммуноглобулинов. Присутствуют в 10—30% случаев в крови у матери и антитела к «отцовским» *HLA*-антигенам плода [18]. Но обычно они не оказывают отрицательного действия, поскольку блокируются растворимыми «отцовскими» антигенами плода и особыми антителами к таким *HLA*-антителам (так называемым антиидиотипическим антителам) [19]. Более того, существует мнение, что антитела к антигенам отца на плаценте обладают иммуотропным свойством, блокируя эфферентное звено иммунного ответа на местном уровне, вследствие чего плацента становится иммунологически привилегированной тканью. Такие антитела с 70-х годов прошлого века получили название «блокирующих, или защищающих факторов» [20]. В тех случаях, когда у беременных определяется снижение содержания в крови «блокирующих факторов», может происходить потеря беременности [21].

Важную роль выполняют стероидные гормоны. Более полувека назад описано увеличение

содержания в крови у беременных женщин надпочечникового гормона кортизола, который оказывает иммуносупрессивное действие. Кортизол участвует в переключении *T*-клеточного ответа (цитотоксического), способного уничтожить клетки плода, на *B*-клеточный (гуморальный), при котором вырабатываются антитела, некоторые из которых оказывают протекторное действие [2]. Повышение содержания гормона желтого тела прогестерона также не только подготавливает матку к прикреплению зародыша, но и создает необходимую для этого иммуносупрессию, в частности блокируя синтез простагландинов.

Иммунопатология созревания половых клеток, оплодотворения и беременности

Несмотря на надежную защиту развивающихся половых клеток, иногда возникают ситуации, когда они подвергаются иммунной атаке [22]. У мужчин частой причиной этого являются острые и тупые травмы яичек, сопровождающиеся разрывом семенных канальцев и капилляров [23]. При этом антигены попадают в кровь и вызывают иммунный ответ. Если травма была сильной, аутоиммунный воспалительный процесс в яичке — орхит — обычно захватывает весь орган и заканчивается его соединительнотканью перерождением. Если повреждение было субклиническим, то за счет естественных регенераторных процессов целостность гематотестикулярного барьера восстанавливается, и сперматогенез продолжается [24]. Но специфические антиспермальные антитела (АСАТ), которые начали образовываться после травмы, продолжают циркулировать в сперме и крови и нарушают функцию мужских половых клеток. При этом объектом иммунной атаки оказываются все сперматозоиды, образовавшиеся как в травмированном, так и в здоровом яичке. В присутствии АСАТ снижается подвижность сперматозоидов, происходит их агглютинация, оказывается практически невозможным прохождение через цервикальный канал в матку, нарушается акросомальная реакция, без чего затруднено оплодотворение яйцеклетки даже «в пробирке» [25—27]. Такая ситуация получила название «аутоиммунное мужское бесплодие». По разным данным, от 5 до 40% мужчин из бесплодных пар имеют АСАТ [25, 28]; по результатам наших исследований [26], почти у 20% мужчин причиной бесплодия являются аутоиммунные реакции против сперматозоидов. При этом нами было показано, что некоторые врожденные особенности строения половых органов, например варикоцеле, в несколько раз повышают риск развития иммунного бесплодия и орхита после тупой субклинической травмы мошонки [29].

Другой причиной развития антиспермально-го иммунитета являются урогенитальные инфекции [30, 31]. Принято считать, что одним из механизмов образования АСАТ на фоне инфекций является способность многих бактериальных, вирусных и грибковых организмов прикрепляться к мембране сперматозоидов и вызывать перекрестные реакции. Среди наиболее значимых следует назвать хламидии, микоплазмы, вирусы герпеса и папилломавирусы. При диагностике вирусных инфекций прогностически наиболее важным является обнаружение возбудителя непосредственно в сперматозоидах, в меньшей степени — в мазке и специфических антител в крови.

Следует подчеркнуть, что не все антитела, вырабатываемые к антигенам сперматозоидов, представляют угрозу для их функции. Из почти ста антигенов сперматозоидов и семенной плазмы лишь для нескольких установлена связь с нарушением оплодотворяющей способности [32]. Играет роль, какие классы АСАТ имеются в сперме. Показано, что сперматозоиды утрачивают подвижность, когда АСАТ имеются на их хвостах, проникновение сперматозоидов в цервикальную слизь (ЦС) нарушено в присутствии АСАТ класса *IgA*, а степень нарушения оплодотворения яйцеклетки «в пробирке» пропорциональна проценту сперматозоидов, головки которых покрыты *IgG* [33–35]. Поэтому остро стоит вопрос об адекватности результатов различных методов определения АСАТ в прогнозе фертильности.

АСАТ в ЦС у женщин встречаются в несколько раз чаще (30–40%), чем у мужчин [25]. Имеются некоторые количества АСАТ и у фертильных женщин [36]. В половине случаев выработка у женщины собственных АСАТ является реакцией на попадание в половые пути спермы партнера, содержащей антитела, что делает сперму более иммуногенной. Кроме присутствия мужских АСАТ, антитела к сперматозоидам могут вырабатываться у женщин под действием различных факторов, например, при наличии урогенитальных инфекций, таких, как *Candida albicans*, *Chlamydia trachomatis* или др., при наличии медиаторов воспаления в сперме у мужчин с неспецифическим бактериальным простатитом, при повышенном числе сперматозоидов в сперме и т.д. Но в случае наличия в сперме у постоянного партнера АСАТ, особенно класса *IgA*, у женщин АСАТ в ЦС вырабатываются практически всегда, и это резко ухудшает прогноз на беременность [37].

Клинически действие женских АСАТ проявляется неспособностью сперматозоидов проникать в ЦС как *in vivo*, так и *in vitro*. Это обусловлено действием нескольких механизмов [38–40]:

1. АСАТ класса *IgA* стимулируют образование в гликопротеиновом матриксе ЦС своеобразной

«сети» микрофиламентов, в которых сперматозоиды «запутываются» и в результате утрачивают прогрессивную подвижность. Проявлением данного феномена являются «дрожательные» движения сперматозоидов, хорошо заметные при наблюдении проникновения сперматозоидов в ЦС под микроскопом.

2. В ЦС и других секретах женского репродуктивного тракта содержится комплекс в количествах, достаточных, чтобы реагировать с комплексом антиген—антитело образованием мембраноатакующего белка комплемента, который повреждает мембрану сперматозоида и приводит к его лизису. Эта реакция зависит от наличия на сперматозоидах антител *IgG* и модулируется женскими факторами: уровнем половых гормонов и цитокинов.

3. Эти иммунные реакции могут также инициировать повышенный лейкоцитоз и фагоцитоз покрытых антителами сперматозоидов макрофагами посредством связывания соответствующих рецепторов с *Fc*-фрагментом *IgA* и *IgG*. Активность ИЛ-8 и лейкоцитоз — вероятный, естественный механизм для эффективного удаления избытка сперматозоидов и предотвращения гиперактивности иммунной системы, который, однако, приводит к нарушению проникновения сперматозоидов в полость матки при наличии на них собственных АСАТ.

Имеются данные, что АСАТ могут также оказывать вредное влияние на оплодотворение яйцеклетки, раннее развитие эмбриона, имплантацию и течение беременности [27, 41, 42]. Предполагают, что нарушение взаимодействия гамет в присутствии АСАТ зависит не столько от количества АСАТ (что важно в процессе проникновения через ЦС), сколько от поликлонального характера антител, взаимодействующих со специфическим антигеном (-ми) [40]. Статистически значимую корреляцию между присутствием АСАТ *IgG* и хронологией привычного невынашивания беременности показали многие исследователи [43, 44]. Была высказана точка зрения, что сенсбилизация к антигенам сперматозоидов может активировать материнскую иммунную систему против отцовских антигенов, представленных на эмбрионе. В то же время имеются работы, авторы которых не обнаружили связи между АСАТ и неудачами программы ЭКО и ПЭ [45].

К активации иммунопатологических процессов, повышенному синтезу провоспалительных цитокинов может приводить персистенция в эндометрии условно-патогенных микроорганизмов и вирусов. Это служит препятствием для создания в преимплантационный период локальной иммуносупрессии, которая необходима для формирования защитного барьера. Поэтому инфекцию рассматривают как один из основных фак-

торов развития привычного выкидыша: у женщин, страдающих невынашиванием, диагноз хронического эндометрита гистологически верифицирован в 60—75% случаев [10].

Антифосфолипидный синдром (АФС) — также одна из причин привычного невынашивания беременности [1, 46, 47]. Фосфолипиды являются важной составляющей всех биологических мембран, поэтому появление антифосфолипидных антител может расстроить функцию клеток, стать причиной развития воспалительной реакции, вызвать нарушения свертывания крови, следствием чего являются тромбозы кровеносных сосудов, плацентарные инфаркты, фетоплацентарная недостаточность. Предполагается, что у женщин с АФС плацентарная коагуляция обуславливает потерю плода в основном после 10 нед гестации. АФС обнаруживают у 2—7% женщин российской популяции и у 27—31% женщин с привычным невынашиванием беременности [48]. Частота АФС повышается на 15% с каждым следующим выкидышем. Таким образом, АФС является не только причиной, но и осложнением привычного невынашивания беременности.

Предметом обсуждения являются аутоантитела к гормонам и нейротрансмиттерам [1, 10, 46]. Наиболее изученным является гормон чХГ. Отечественными гинекологами показано [46, 49], что

у женщин с высоким уровнем антител к чХГ отмечается раннее (3—8 нед гестации) развитие хронической формы ДВС, что, по-видимому, является одной из основных причин внутриутробной гибели эмбриона и плода. Считается, что повышение уровня CD56+ и B1-клеток является решающим фактором запуска реакций отторжения беременности при аутоиммунных процессах щитовидной железы [14]. B1-клетки способны к выработке аутоантител к ряду гормонов, включая эстрадиол, ФСГ, ЛГ, прогестерон и ХГ. Показано, что они способны и к выработке аутоиммунных антител к таким нейротрансмиттерам, как эндорфины, энкефалин и серотонин [1].

Повышенные титры антител к ДНК обнаруживаются у 22% женщин с привычным невынашиванием беременности и у 50% женщин с бесплодием [14]. Антитела к ДНК могут быть направлены против нативной ДНК, денатурированной ДНК, полинуклеотидов и гистонов. Аутоантитела к ДНК могут вызывать воспалительные изменения в плаценте и запускать реакцию отторжения плода.

Итак, иммунной системе в обеспечении нормального репродуктивного процесса принадлежит важная роль. Нарушения в ее работе становятся причиной различных заболеваний: бесплодия, привычного выкидыша, патологии развития плода.

ЛИТЕРАТУРА

1. Choudhury S.R., Knapp L.A. Human reproductive failure I: Immunological factors. Hum Reprod Update 2000; 7: 2: 113—134.
2. Ройт А., Бростовф Дж., Мейл Д. Иммунология. Пер. с англ. М: Мир 2000.
3. Райцина С.С. Сперматогенез и структурные основы его регуляции. М: Наука 1985.
4. Котельников А.В. Состояние защитной функции гистогематических барьеров гонад в постнатальном онтогенезе. Пробл репрод 2004; 10: 3: 60—62.
5. Fiszer D., Kurpisz M. Major histocompatibility complex expression on human, male germ cells: a review. Am J Reprod Immunol 1998; 40: 172—176.
6. Cardoso E., Santoianni J., De Paulis A. et al. Inhibition of natural killer activity by seminal plasma from fertile and infertile men correlates with seminal transforming growth factor b1 concentration. European Meeting of Immunologists. Reprod Rome 1999 Oct; 55: 28—29.
7. Medawar P.B. Some immunological and endocrinological problems raised by the evolution of viviparity in vertebrates. Symp Soc Exp Biol 1953; 7: 320—338.
8. Weetman A.P. The immunology of pregnancy. Thyroid 1999; 9: 643—646.
9. Lagov E., De Souza M., Carson D.D. Mammalian reproductive tract mucins. Hum Reprod Update 1999; 5: 280—292.
10. Сухих Г.Т., Ванько Л.В. Иммунология беременности. М: Из-во РАМН 2003.
11. Bouman A., Moes H., Heineman M.J. et al. Luteal phase: a Th-2 phenomenon? European Meeting of Immunologists. Reprod Rome 1999 Oct; 94: 28—29.
12. Das C., Kumar V.S., Gupta S., Kumar S. Network of cytokines, integrins and hormones in human trophoblast cells. J Reprod Immunol 2001; 53: 257—268.
13. Paria B.C., Ma W., Tan J. et al. Cellular and molecular responses of the uterus to embryo implantation can be elicited by locally applied growth factors. Proc Natl Acad Sci USA 2001; 98: 3: 1047—1052.
14. Гузов И.И. Иммунобиология и иммунопатология беременности. Новости прикладной иммунологии и аллергологии. 2003; 7: 3—6.
15. Immunological aspects of reproductive health. Ed. P.D. Griffin, G.T. Sukhikh. M: "Gendalf Press" 1995.
16. Hammer A., Blaschitz A., Daxbock C. et al. Fas and Fas-ligand are expressed in the uteroplacental unit of first-trimester pregnancy. Am J Reprod Immunol 1999; 41: 41—51.
17. Nishikori K., Noma J., Hirakawa S. et al. The change of membrane complement regulatory protein in chorion of early pregnancy. Clin Immunol Immunopathol 1993; 69: 167—174.
18. Mueller-Eckhardt G., Kiefel V., Thüly A. et al. Incidence and specificity of HLA-DP antibodies in pregnancy sera. Hum Immunol 1990; 29: 166—174.
19. Reed E., Beer A.E., Hutcherson H. et al. The alloantibody response of pregnant woman and its suppression by soluble HLA antigens and anti-idiotypic antibodies. J Reprod Immunol 1991; 20: 115—128.
20. Говалло В.И. Трансплантация тканей в клинической медицине. М 1979.
21. Kwak J.Y., Beaman K.D., Gulman-Sachs A. et al. Up-regulated expression of CD56+, CD56+/CD16+, and CD19+ cells in peripheral blood lymphocytes in pregnant women with recurrent pregnancy losses. Am J Reprod Immunol 1995; 34: 93—99.
22. Shulman S. Auto- and isoimmunological reactions in the reproductive tract of mammals. Immunology of Human Reproduction. Ed. Kurpisz M., Fernandez N. BIOS Scientific, Oxford 1995.
23. Божедомов В.А., Лоран О.Б., Сухих Г.Т. Этиология и патогенез мужского иммунологического бесплодия. Часть I. Андрология и генитальная хирургия 2001; 1: 72—77.

24. Чичинадзе Н.К., Божедомов В.А., Билич Г.Л. Способ предотвращения атрофии яичка. Патент на изобретение № 2019177 от 15.09.1994.
25. Mazumdar S., Levine A.S. Antisperm antibodies: etiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Fertil Steril* 1998; 70: 799–810.
26. Божедомов В.А., Лоран О.Б., Сухих Г.Т. Влияние антиспермальных антител на мужскую репродуктивную функцию. Андрология и генитальная хирургия 2000; 2: 25–33.
27. Lombardo F., Gandini L., Lenzi A. et al. Antisperm immunity in assisted reproduction. *J Reprod Immunol* 2004 Jun; 62(1–2): 101–109.
28. Naz R.K. Modalities for treatment of antisperm antibody mediated infertility: novel perspectives. *Am J Reprod Immunol* 2004 May; 51(5): 390–397.
29. Божедомов В.А., Теодорович О.В. Эпидемиология и причины аутоиммунного мужского бесплодия. Урология 2004 (принята к печати).
30. Witkin S.S., Kligman I., Bongiovanni A.M. Relationship between an asymptomatic male genital tract exposure to *Chlamydia trachomatis* and an autoimmune response to spermatozoa. *Hum Reprod* 1995; 10: 11: 2952–2955.
31. Comhaire F.H., Mahmoud A.M., Depuydt C.E. et al. Mechanisms and effects of male genital tract infection on sperm quality and fertilizing potential: the andrologist's viewpoint. *Hum Reprod Update* 1999; 5: 5: 393–398.
32. Koide S.S., Wang L., Kamada M. Antisperm antibodies associated with infertility: properties and encoding genes of target antigens. *Proc Soc Exp Biol Med* 2000; 224: 3: 123–132.
33. Bronson R.A., Cooper G.W., Rosenfeld D.L. Correlation between regional specificity of antisperm antibodies to the spermatozoan surface and complement-mediated sperm immobilization. *Am J Reprod Immunol* 1982; 2: 4: 222–224.
34. Kremer J., Jager S. The significance of antisperm antibodies for sperm-cervical mucus interaction. *Hum Reprod* 1992; 7: 781–784.
35. Wolfe J.P., DeAlmeida M., Ducot B. et al. High levels of sperm-associated antibodies impair human sperm oolemma interaction after subzonal insemination. *Fertil Steril* 1995; 63: 584–590.
36. Терехина Л.Н. Клиническое значение антиспермальных антител в цервикальной слизи и эякуляте в генезе бесплодия супружеских пар: Автореф дис. ... канд. мед. наук М 1991.
37. Eggert-Kruse W., Probst S., Rohr G. et al. Screening for subclinical inflammation in ejaculates. *Fertil Steril* 1995 Nov; 64(5): 1012–1022.
38. Bronson R.A. Antisperm antibodies: a critical evaluation and clinical guidelines. *J Reprod Immunol* 1999; 45: 2: 159–183.
39. Naz R.K., Menge A.C. Antisperm antibodies: origin, regulation, and sperm eactivity in human infertility. *Fertil Steril* 1994; 61: 1001–1013.
40. Francavilla F., Romano R., Santucci R. et al. Naturally-occurring antisperm antibodies in men: interference with fertility and implications for treatment. *Front Biosci* 1999; 1: 4: E9–E25.
41. Naz R.K. Effects of antisperm antibodies on early cleavage of fertilized ova. *Biol Reprod* 1992; 46: 130–139.
42. Nip M.M.C., Taylor P.V., Rutherford A.J., Hancock K.W. Autoantibodies and antisperm antibodies in sera and follicular fluids of infertile patients: relation to reproductive outcome after in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1995; 10: 2564–2569.
43. Haas G.G. Jr, Kubota K., Quebbeman J.F. et al. Circulating antisperm antibodies in recurrently aborting women. *Fertil Steril* 1986; 45: 209–215.
44. Witkin S.S., David S.S. Effect of sperm antibodies on pregnancy outcome in a subfertile population. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158: 59–62.
45. Rajah S.V., Parslow J.M., Howell R.J. et al. The effects on in-vitro fertilization of autoantibodies to spermatozoa in subfertile men. *Hum Reprod* 1993; 8: 1079–1082.
46. Сидельникова В.М. Актуальные вопросы невынашивания беременности. М 1999.
47. Rote N.S., Ng A. Anti-phospholipid antibodies and the placenta. *Immunology of Human Reproduction*. Ed. Kurpisz M., Fernandez N. BIOS Scientific, Oxford 1995: 377–400.
48. Кулаков В.И., Сидельникова В.М. К вопросу о патогенезе привычного выкидыша. Акуш и гин 1996; 4: 3–4.
49. Кирущенко П.А. Состояние репродуктивной функции и тактика ведения женщин с аутосенсibilизацией к хорионическому гонадотропину человека. Дис ... д-ра. мед. наук М 2001.
50. Koyama N., Ohama Y., Kaneko K. et al. Association of neonatal thrombocytopenia and maternal anti-HLA antibodies. *Acta Paediatr Jpn* 1991; 33: 71–76.
51. Ober C., van Der Ven. K. Immunogenetics of reproduction: overview. *Reproductive Immunology*. Ed. Olding, L.B., Springer, Berlin 1997: 1–23.

Репродуктологи всех стран — объединяйтесь!

(Продолжение; начало на с. 19, 33)

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

isakova@bk3298.spb.edu

Каменецкий Борис Александрович — врач акушер-гинеколог, Международный центр репродуктивной медицины, Санкт-Петербург

boris@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

Кипрский Центр ЭКО и Репродуктивной Генетики

ivfpgd@zenon.logos.cy.net

Кирсанов Андрей Адольфович — врач акушер-гинеколог, Международный центр репродуктивной медицины, Санкт-Петербург

akirs@mail.ru

Клебанов Дмитрий Михайлович — генеральный менеджер, сервис-офис «Корнинг-Костар», Москва

cosmos@orc.ru

Продолжение на с. 69

Эффективность дюфастона в лечении угрозы прерывания ранних сроков беременности

И.Б. МАНУХИН, М.А. ГЕВОРКЯН, Г.Н. МИНКИНА, Е.И. МАНУХИНА

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

Изучена эффективность дюфастона в комплексной терапии угрозы прерывания ранних сроков беременности у 45 из 86 пациенток, у которых исключены инфекционные и эндокринологические факторы невынашивания. Применение дюфастона способствовало пролонгированию беременности у 95,6% обследуемых в результате коррекции иммунологических факторов невынашивания. В группе пациенток, получавших симптоматическую терапию, беременность прогрессировала только у 53,7%. Таким образом, дюфастон может быть рекомендован не только для лечения, но и для профилактики ранних потерь беременности, основной причиной которых является иммуноконфликт по механизмам отторжения плода как аллотрансплантата.

Ключевые слова: беременность, невынашивание, дюфастон.

Ранние потери беременности — одна из актуальных проблем современного акушерства. Показано, что у 60—65% пациенток причины ранних потерь беременности неизвестны и наиболее вероятно относятся к иммунологическим, при которых происходит гибель плода по механизмам отторжения аллотрансплантата [3, 4, 6]. Кроме того, в последние годы отмечается увеличение частоты данной патологии, что во многом обусловлено эффективной терапией бесплодия. Так, если в популяции частота ранних потерь беременности составляет около 7%, то в группе беременных после лечения различных форм бесплодия она достигает 25%. При этом одни и те же факторы являются причиной как бесплодия, так и самопроизвольных выкидышей. У пациенток с наружным эндометриозом превалируют иммунологические причины, а у больных с синдромом поликистозных яичников — эндокринологические, в частности гиперандрогения и дефицит прогестерона [3, 5]. К группе риска по невынашиванию беременности также относятся женщины, беременность (часто многоплодная) у которых наступила после успешного проведения программы ЭКО [1].

Многочисленными экспериментальными и клиническими исследованиями показана роль блокирующего фактора, индуцируемого прогестероном (БФИП) в иммуномодуляции беременности [7, 8]. В норме доля клеток в лимфоцитах периферической крови, содержащих рецепторы прогестерона, прогрессивно нарастает со сроком гестации. Вне беременности число таких клеток резко снижено. После пересадки трансплантата или переливания крови число лимфоцитов резко увеличивается, что сравнимо с нормальным течением беременности. При беременности увеличение числа рецепторов прогестерона в лимфоцитах периферической крови может быть вызвано зародышем, который выступает в роли аллоантигена. В присутствии прогестерона лимфоциты продуцируют медиаторный белок — БФИП. Дюфастон подобно эндогенному прогестерону индуцирует продукцию БФИП пропорционально вводимой дозе (в эксперименте на мышах). Доказательством данной гипотезы является тот факт, что в присутствии мефипристона (блокатор рецепторов прогестерона) и дюфастона этот эффект, т.е. продукция БФИП, подавляется [7].

Иммунологическое действие БФИП на клеточном уровне опосредуется через влияние на синтез цитокинов в Т-хелперных (*Th*) лимфоцитах. При беременности повышается уровень *Th2*, которые стимулируют продукцию иммуноглобулинов, а синтез цитокинов *Th1*, которые отвечают за клеточно-опосредуемый иммунитет, снижается. В присутствии БФИП в активированных лимфоцитах вырабатывается в 8 раз больше ИЛ-10 (цитокин *Th2*). Увеличение продукции *Th2* приводит к повышению синтеза иммуноглобулина, т.е. оказывает влияние на гуморальный иммунитет, который защищает плод от отторжения. У животных, получавших БФИП, отмечено появление новой подгруппы иммуноглобулинов — асимметричных антител, которые не могут активизировать такие эффекторные функции, как фиксация комплемента, фагоцитоз и цитотоксичность. В то же время способность связываться с антигеном у них сохраняется, и они выступают как блокирующие антитела, что предупреждает уничтожение зародыша иммунной системой. У беременных женщин отмечается прямая связь между экспрессией БФИП и количеством асимметричных молекул *IgG*. Соответственно при привычном аборте и вне беременности количество асимметричных антител и уровень БФИП ниже.

Кроме того, в основе механизма защитного эффекта дюфастона лежит стабилизация состояния эндометрия и ослабление тонуса миометрия в результате подавления продукции простагландинов клетками эндометрия и блокирования освобождения цитокинов и других медиаторов воспаления [3, 7].

Цель исследования — изучить клиническую эффективность дюфастона в лечении и профилактике ранних потерь беременности.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследованы 86 пациенток с ранними потерями беременности в возрасте от 24 до 34 лет (средний возраст $28,2 \pm 2,3$ года). На 1 женщину в среднем приходилось $3,7 \pm 1,3$ выкидыша в I триместре беременности. У всех обследуемых исключена специфическая и неспецифическая урогенитальная бактериальная и вирусная инфекции, а также эндокринологические и метаболические нарушения (надпочечниковая гиперандр-

рогения, гипотиреоз, висцеральное ожирение), которые являются самостоятельными факторами ранних потерь беременности.

Использовали стандартные клинические методы исследования, которые включали изучение соматического и репродуктивного анамнеза, оценку данных объективного осмотра пациентки: определение морфотипа, индекса массы тела, коэффициента объема талии/объем бедер, характера оволосения и т.д.

Эхографию проводили аппаратом Aloca SSD-650 с частотой датчиков 5 и 7 МГц при первичном осмотре и в процессе лечения.

У всех обследуемых беременность протекала с явлениями угрозы прерывания с ранних сроков, что клинически проявлялось болевым синдромом различной интенсивности, а у 34 пациенток незначительными кровянистыми выделениями. Объективными критериями явились данные эхографии, которая показывала гипертонус миометрия, признаки отслойки хориона.

В 1-й группе 45 пациенткам, помимо традиционной терапии угрозы прерывания ранних сроков беременности (лечебно-охранительный режим, спазмолитики, седативные препараты, токоферола ацетат), назначали дюфастон (фирма «Солвей Фарма») по 20—50 мг/сут, постепенно снижая дозу препарата к 14—16 нед гестации, когда завершается формирование фетоплацентарного комплекса — важной эндокринной системы, обеспечивающей нормальное течение гестации. Однако большинство женщин в связи с продолжающимися клиническими проявлениями угрозы выкидыша (болевым синдромом) принимали препарат до 18—20 нед беременности с положительными результатами, обусловленными на данном этапе гестации миорелаксирующим эффектом дюфастона.

При продолжающихся кровяных выделениях увеличивали дозу дюфастона до 40—50 мг/сут (15 беременных) с положительными результатами, поэтому дополнительного назначения эстрогенных препаратов, которые ранее использовались у пациенток с начавшимся выкидышем, не потребовалось. При достижении положительных результатов, которые оценивали по данным клинического и эхографического исследований, дозу дюфастона снижали до 20 мг/сут.

Во 2-й группе 41 пациентке проводили только симптоматическую терапию без применения дюфастона.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате лечения беременность прогрессировала у 43 (95,6%) пациенток 1-й группы, получавших дюфастон, и у 22 (53,7%) обследуемых 2-й группы

ЛИТЕРАТУРА

1. Аншина М.Б., Исакова Э.В. Опыт применения Дюфастона в программе ЭКО. Пробл репрод 2000; 2: 33—34.
2. Репина М.А., Лебедева Н.Е., Жданок Л.П., Иванова А.В. Агонист прогестерона дидропрогестерон (дюфастон) как препарат для лечения угрожающего аборта. Журн акуш и жен болезней 2002; XLIX: 1: 5—8.
3. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. М 2002; 304.
4. Старостина Т.А., Демидова Е.М., Анкирская А.С. и др. Современные вопросы патогенеза и терапии невынашивания беременности. Акуш и гин 2002; 5: 59—61.
5. Doldi N., Gessi A., Destefani A. et al. Polycystic ovary syndrome: anomalies in progesterone production. Hum Reprod 1998; 13: 290—293.
6. Genazzani A. Dydrogesterone insights. The maintenance of successful pregnancy. J Gynec Endocr 2002; 18: Suppl 1: 124—126.
7. Szekeres-Bartho J. Progesterone mediated immunomodulation and anti-abortion effects. The role of Progesterone induced Blocking Factor. J Gynec Endocr 2002; 18: Suppl 1: 97—99.
8. El-Zibden M.Y. Randomised clinical trial comparing the efficacy of Dydrogesterone, human chorionic gonadotropin or no treatment in the reduction of spontaneous abortion. J Gynec Endocr 2002; 18: Suppl 1: 110—114.

Интравагинальное применение прогестерона у женщин с высоким риском преждевременных родов: рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое исследование*

E.V. DA FONCECA, R.E. BITTAR, M.H.B. CARVALHO, M. ZUGAIB

Университет Сан Паулу, Бразилия

Профилактическое влагалищное применение прогестерона снижает частоту маточных сокращений и преждевременных родов у женщин с высоким риском.

Ключевые слова: прогестерон, преждевременные роды.

Преждевременные роды являются лидирующей причиной неонатальной заболеваемости и смертности. Они несут прямую ответственность за 75—95% всех неонатальных смертей, не связанных с врожденными уродствами [1, 2]. Из выживших новорожденных у 10—15% впоследствии отмечаются существенные осложнения.

Согласно ВОЗ, преждевременными считаются роды, происходящие до 37-й недели беременности. В развитых странах преждевременные роды встречаются с частотой 7—12% [5, 6], причем одна треть из них происходит до 34-й нед беременности [1].

Преждевременные роды наблюдаются чаще в развитых, чем в развивающихся странах [1, 7, 8]. В Бразилии преждевременные роды — важная социальная проблема. Из-за высокой частоты распространения беременностей с высоким риском частота преждевременных родов в клинике Университета Сан Паулу составляет 22,5% и половина из них — роды спонтанные. В связи с этим предупреждение преждевременных родов становится одной из важнейших задач пренатальной медицины.

Первичная профилактика желательна, но не всегда возможна. Сложности возникают в связи с незнанием причины и физиологических механизмов, кроме того, что преждевременные роды — не только медицинская, но также социальная и образовательная проблема.

Раннее выявление беременных женщин с высоким риском преждевременных родов [10—14] могло бы быть лучшим способом профилактики. Посредством этого, а также постельного режима, наложения швов на шейку матки [15], своевременного лечения бактериального вагиноза, а также профилактического применения про-

гестерона можно было бы добиться значительных успехов.

Недавно проведенные исследования показали, что увеличение числа сокращений матки предшествует началу преждевременных родов [13, 16, 17], и частота маточных сокращений при беременности с преждевременными родами выше, чем при родах в срок или поздних родах [18].

Прогестерон является препаратом, способным обеспечить достижение физиологического срока беременности при достаточном уровне его в миометрии. Он блокирует окситоциновый эффект простагландина $F2\alpha$ и α -адренергическую стимуляцию, повышая тем самым α -адренергический токолитический ответ [6, 19]. Натуральный прогестерон не дает тератогенный, метаболический и гемодинамический эффекты. Однако это положение не относится к синтезированным прогестагенам и β -миметикам [1, 20].

Некоторые исследования показали, что натуральный прогестерон является эффективным в профилактике преждевременных родов и может назначаться внутримышечно [21, 22]. Имеется, однако, много возражений против такого метода введения. В некоторых двойных слепых исследованиях [23, 24], проведенных с участием достаточного числа пациенток, использовали синтетические прогестагеновые агенты. В нашем исследовании применялся только натуральный прогестерон.

Цель исследования — оценка влияния влагалищно введенного прогестерона на частоту преждевременных родов в популяции женщин с высоким риском.

*Am J Obstet Gynecol 2003; 188: 419—424.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проведено в клинике Университета Сан Паулу (Бразилия). Согласие на исследование подписывалось каждой женщиной после полного ее информирования. Исследование одобрено госпитальной комиссией по этике.

Данные, полученные перед началом исследования, показали, что частота преждевременных родов в клинике составляет 25% [12]. Некоторые исследователи утверждают, что профилактическое назначение прогестерона беременным женщинам с высоким риском уменьшает показатель преждевременных родов на 60–70% [21, 23, 24]. Более реальная эффективность прогестерона может быть оценена в 50%. Рассчитывая модельный формат, мы предположили для группы, принимающей прогестерон, снижение на 50% (с 25 до 12,5%) и на 20% (с 25 до 20%) — для группы плацебо. Чтобы получить достоверный результат при такой модели, необходимо включить в исследование, как минимум, 48 беременных. Со 2 февраля 1996 г. по 30 марта 2001 г. были отобраны 157 женщин с одноплодной беременностью и высоким риском преждевременных родов. Они были разделены на 2 группы: прогестерона и плацебо.

Выбыли из-под наблюдения или были исключены из исследования 15 (9,5%) пациенток, в том числе 9 (11,1%) из группы, получавшей прогестерон (6 — из-за разрыва плодного пузыря, 2 — по терапевтическим показаниям, 1 — в связи с аллергией), и 6 (6,5%) — из группы плацебо (4 — в связи с разрывом плодного пузыря, 1 — выбыла из-под наблюдения, 1 — по терапевтическим показаниям). В результате в этих группах осталось соответственно 72 и 70 пациенток. Ни в одной группе не было случаев многоплодной беременности.

Высоким риском преждевременных родов считалось наличие как минимум одних спонтанных преждевременных родов, профилактических швов на шейке матки, пороков развития матки. Срок беременности при первых преждевременных родах составлял 33,3 нед в группе прогестерона и 33,4 нед в группе плацебо. Мы не наблюдали достоверной разницы в сроках беременности при прежних преждевременных родах, в количестве пороков развития матки и в частоте наложения швов на шейку матки.

Женщины с многоплодной беременностью и с пороками развития плода в исследование не включались.

Срок беременности был рассчитан на основе последнего менструального периода и данных ультразвукографии на 12-й неделе беременности или двух сканирований между 12-й и 20-й неделей.

При первом визите проводилось микроскопическое исследование посева секрета влагалища и шейки матки. По показаниям женщины лечились антибиотиками. Повторный анализ оценивал эффективность лечения.

Всем женщинам проводился мониторинг сокращений матки посредством наружного токодинамометра 1 раз в неделю в течение 60 мин в сроки беременности от 24-й до 34-й нед. Определяли частоту маточных сокращений и сопоставляли средние значения, полученные в двух группах. Положительным тест считался в том случае, если:

1) число сокращений было 4 или больше в течение 1 ч до 30-й недели гестации;

2) число сокращений было 6 или более в 1 ч после 30-й недели беременности [12, 21, 23].

Начало преждевременных родов определялось как 2 или более регулярных сокращений матки каждые 10 мин, сочетающихся с изменениями шейки матки (расширение более чем на 2 см) или с наличием прогрессивного ее расширения и сглаживания. Женщины с начавшимися преждевременными родами получали внутривенную токолитическую терапию в стационарных условиях.

Пациентки были разделены на 2 группы методом рандомизации: 1-я — пациентки получали вагинально прогестерон, 2-я — плацебо. Капсулы применялись каждую ночь в сроки от 24-й до 34-й нед беременности.

Для статистического анализа использовались χ -тест и тест Фишера. Результат считался достоверным при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Преждевременные роды наблюдались у 30 (21,1%) из 142 женщин: у 10 (13,8%) из 72 в группе, получавшей прогестерон, и у 20 (28,5%) из 70 — в группе плацебо. Различия достоверно при $p=0,03$.

Как видно из табл. 1, группы не различались по возрасту женщин, факторам риска преждевременных родов, акушерскому анамнезу, срокам беременности, частоте вагинальных инфекций. Социально-экономический статус, установленный по уровню образования и этническим признакам, был также одинаковым.

До преждевременных родов были допущены по терапевтическим показаниям 22 (31,4%) женщины из группы плацебо и 14 (19,4%) из группы, получавшей прогестерон (различия статистически недостоверно). Использование β -миметических средств с целью предотвращения преждевременных родов было более успешным в группе, получавшей прогестерон ($p=0,031$). В этой же

Таблица 1. Анамнестические данные

Показатель	Плацебо (n=70)	Прогестерон (n=72)
Возраст, годы	26,8	27,6
Этнический признак, %:		
белые	71,4	68,0
не белые	28,6	32,0
Рожение более 1 ребенка, %	97,1	90,2
Преждевременные роды в анамнезе, %	97,2	90,2
Порок развития матки, %	1,4	5,6
Истмико-цервикальная недостаточность, %	1,4	4,1
Срок беременности на начало исследования, нед	25,2	26,5

Таблица 2. Средняя частота сокращений матки

Срок беременности, нед	Группа		Достоверность <i>p</i>
	плацебо	прогестерон	
28	4,0±3,0	1,0±0,6	0,00001
29	4,0±2,1	1,0±0,9	0,00001
30	6,2±3,0	2,8±2,7	0,00001
31	5,1±2,1	3,2±2,0	0,0001
32	6,5±3,1	2,5±2,5	0,01
33	7,0±4,2	2,8±2,4	0,0001
34	6,5±3,1	3,5±2,0	0,0001

Таблица 3. Распределение женщин в группах плацебо и прогестерона в зависимости от частоты сокращений матки

Число сокращений	Группа		Достоверность <i>p</i>
	плацебо	прогестерон	
Менее 4	32 (45,7%)	55 (76,4%)	0,0001
4—5	12 (17,1%)	3 (4,1%)	0,0118
6 или больше	26 (37,2%)	14 (19,4%)	0,0190

группе 85,7% женщин имели задержку родов более чем на 72 ч, тогда как в группе плацебо — только 36,4%. В группе плацебо 12 (54,5%) из 22 женщин и в группе, получавшей прогестерон, 10 (71,4%) из 14 женщин имели второй эпизод преждевременных родов с интервалом 3,9 и 5,7 дней соответственно ($p=0,02$).

Средний срок беременности среди тех, кто имел преждевременные роды, был 33,5 недель в группе, получавшей прогестерон, и 32 недели в группе плацебо. Поскольку преждевременные роды до 34 нед ассоциируются с худшим исхо-

дом, мы были заинтересованы в снижении их числа в этот период. Преждевременные роды до 34 нед наблюдались чаще в группе плацебо — у 13 (18,6%), чем в группе, получавшей прогестерон — у 2 (2,8%; $p=0,002$).

Более ранний срок беременности при родах (в среднем 36 нед) коррелировал с группой плацебо, в группе, получавшей прогестерон, этот показатель равнялся 37 нед. Возможность не родить на 34-й неделе была выше в группе, получавшей прогестерон, по сравнению с группой плацебо — 97,2 и 81,4% соответственно ($p=0,029$).

Средняя частота сокращений матки, изучаемая на каждой неделе беременности, была достоверно выше в группе плацебо (табл. 2). Мы считали максимальное число сокращений матки в час для каждой недели между 28-й и 34-й неделей беременности. Частота сокращений матки была меньше в группе, леченной прогестероном ($p<0,004$). Как показано в табл. 3, число сокращений матки более 4 в час встречалось чаще в группе плацебо (54,3 и 23,6% соответственно при $p=0,0001$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты нашего исследования подтверждают результаты предыдущих работ об эффективности прогестерона в предупреждении преждевременных родов [20—24]. Реальный механизм действия его еще не полностью ясен. Однако его клиническая эффективность подтвердилась в настоящем исследовании снижением числа преждевременных родов с 28,1% в группе плацебо до 13,8% в группе прогестерона.

Различие между двумя группами не может быть объяснено с точки зрения эпидемиологической характеристики, акушерского анамнеза, частоты разрыва плодного пузыря, поскольку и эти параметры были одинаковыми. Высокая частота спонтанных преждевременных родов у наших пациенток связывается с наличием в анамнезе как минимум одних преждевременных родов.

Роль прогестерона в пролонгировании беременности окончательно не выяснена. Известно, что прогестерон подавляет действие эстрогенов, ингибируя активность их рецепторов; оказывает прямое действие на биометрические процессы в матке через ее клеточные рецепторы [1, 18, 19]. Таким образом, сократительная способность находится под влиянием прогестерона, что доказано в эксперименте на примере стимулируемой электричеством матке кроликов и крыс.

В процессе беременности перед самыми родами у некоторых млекопитающих происходит снижение уровня прогестерона и волнообразное воз-

растание секреции эстрогена и возникают окситоциновые рецепторы в миометрии [19]. Однако у приматов таких изменений не происходит [1, 19]. У людей соотношение прогестерон—эстроген в сыворотке крови перед родами значительно не изменяется. Уровень прогестерона в крови не снижается, нет выраженных экстраплацентарных мест выработки прогестерона [20, 21]. Однако отмечается уменьшение числа рецепторов прогестерона в миометрии в родах. Этот механизм может играть роль в запуске родов у женщин как при обычной беременности, так и при недоношенности [5, 7, 19, 21].

Таким образом, концепция снижения уровня прогестерона перед родами как проблема биологического феномена у людей не может быть оставлена без внимания. Во-первых, такие механизмы доминируют в мире млекопитающих. Во-вторых, во время нормального менструального цикла снижение уровня прогестерона происходит после овуляции и перед ней [5, 20, 21]. В-третьих, удаление желтого тела до 8 нед беременности приводит к спонтанному аборту, аборт также следует за применением фармакологических антипрогестероновых агентов в ранние сроки беременности [22, 23]. Некоторые исследователи утверждают, что роды могут быть стимулированы в более поздние сроки беременности этими агентами [22].

У людей влияние прогестерона на частоту преждевременных родов изучалось рядом исследователей. J. Johnson и соавт. [16] и M. Yemini и соавт. [14] назначали беременным 250 мг 17 α -прогестерон капроата внутримышечно еженедельно до 37-й недели беременности. E. Papiernik-Berkhauser [24] применял тот же препарат дважды в неделю между 28-й и 32-й неделями беременности в

количестве 8 доз. Эти авторы продемонстрировали уменьшение частоты преждевременных родов в группе, получавшей прогестерон, и пришли к выводу, что этот препарат мог бы быть эффективным в профилактике преждевременных родов.

S. Daya [22] и P. Goldstein и соавт. [17] провели отдельно мета-анализ по оценке эффективности прогестинов, и пришли к противоположным заключениям, так как использовали различные агенты. По данным S. Daya, натуральный прогестерон оказался эффективным для предотвращения преждевременных родов, в то время как P. Goldstein, применявший различные синтетические гестагены, получил негативные результаты. Еще одно исследование с применением мета-анализа провел M. Keirse [25]. Он показал, что 17 α -гидроксипрогестерон капроат является эффективным в профилактике преждевременных родов и преждевременных родов со степенью 0,43 (0,2—0,89) и 0,5 (0,3—0,85) соответственно.

Возможность родов в срок была выше в группе, получавшей прогестерон. β -Миметические средства были более эффективны при их совместном применении с прогестероном по сравнению с группой плацебо. Этот важный результат убеждает в том, что стероиды могли бы использоваться для стимуляции синтеза сурфактанта альвеолярными клетками второго типа в этот период.

Наше исследование убеждает, что вагинальное применение прогестерона у беременных женщин с высоким риском может снижать частоту преждевременных родов. Однако механизмы действия прогестерона еще полностью не выяснены. Требуется дальнейшее изучение в этом направлении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Amon E. Preterm labour. In: E.A. Reece, J.C. Hobbins, eds. *Medicine of the fetus and mothers*. Philadelphia: Lippincott-Raven 1999; 1529—1579.
2. Rush R.W., Davey D.A., Segall M.I. The effect of preterm delivery on perinatal mortality. *Br J Obstet Gynaecol* 1978; 85: 806—811.
3. Ehrenhaft P.M., Wagner J.L., Herdman R.G. Changing prognosis for very low birth weight infants. *Obstet Gynaecol* 1989; 74: 528.
4. Challis J.R.G. Characteristics of parturition. In: *Maternal fetal medicine*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders 1999; 484—497.
5. Cunningham F.G., Macdonald P.G., Gant N.F. et al. Preterm and postterm pregnancy and fetal growth retardation. In: *William's obstetrics*. 20th ed. New Jersey: Prentice-Hall International 1997; 797—826.
6. Lockwood C.J., Senyei A.E., Dischi M.R. et al. Fetal fibronectin in cervical and vaginal secretion as a predictor of preterm delivery. *N Engl J Med* 1991; 325: 669—674.
7. Bittar E.R., Yamasaki A.A., Sasaki S., Zugaib V. Cervical fetal fibronectin in patients at increase risk of preterm delivery. *Am J Obstet Gynaecol* 1996; 175: 178—181.
8. Katz M., Gill P., Newman R.B. Detection of preterm labour by ambulatory monitoring of uterine activity: a preliminary report. *Obstet Gynaecol* 1986; 68: 773—778.
9. Jams J.D. Uterine contractions monitoring and preterm birth. In: M.G. Elder, R.F. Lamont, R. Romero, eds. *Preterm labor*. Philadelphia: Churchill Livingstone 1997; 185—193.
10. Newman R.B., Campbell B.A., Stramm S.E. Objective tocodynamometry identifies labor onset earlier than subjective maternal perception. *Obstet Gynaecol* 1990; 76: 1089—1092.
11. Nageotte M.P., Dorchester W., Porto M. et al. Quantitation of uterine activity preceding preterm, term and postterm labor. *Am J Obstet Gynaecol* 1994; 170: 20—25.
12. Cunningham F.G., Macdonalds P.G., Gant N.F. et al. Parturition: biomolecular and physiology process. In: *William's obstetrics*, 20th ed. NY: Prentice-Hall International 1997; 797—826.
13. Emy R., Pigne A., Prouvost C. et al. The effects of oral administration of progesterone for premature labor. *Am J Obstet Gynaecol* 1986; 154: 525.
14. Yemini M., Borestein R., Dreazen E. et al. Prevention of premature labor by 17 α -hydroxyprogesterone caproate. *Am J Obstet Gynaecol* 1985; 151: 574—577.

15. *Nobloz G., Andra P., Dargent D. et al.* The use of micronized progesterone in the treatment of menace of preterm delivery. *Eur J Obstet Gynaecol Reprod Biol* 1991; 40: 203.
16. *Johnson J.W.C., Austin R.L., Jones G.S. et al.* Efficacy of 17 α -hydroxyprogesterone caproate in the prevention of premature labor. *N Engl J Med* 1975; 239: 675–680.
17. *Goldstein P., Berrier P., Rosen J. et al.* A meta-analysis of randomized control trials of progesterone agents in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96: 265–274.
18. *Fuchs F., Stakeman G.* Treatment of threatened premature labor with large doses of progesterone. *Am J Obstet Gynaecol* 1960; 79: 172.
19. *Fuchs A.R., Fuchs F.* Endocrinology of human parturition: a review. *Br J Obstet Gynaecol* 1984; 91: 948–957.
20. *Keelan J.A., Myatt L., Mitchell M.D.* Endocrinology and paracrinology of parturition. In: *Preterm labor*. Philadelphia: Churchill Livingstone 1977; 457–491.
21. *Mazor M., Hershkomitz R., Cham W. et al.* Human preterm birth is associated with systemic and local changes in progesterone and estradiol ratios. *Am J Obstet Gynaecol* 1994; 171: 251–256.
22. *Daya S.* Efficacy of pregestarone support for pregnancy in women with recurrent miscarriage: a meta-analysis of controlled trials. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 96: 275–280.
23. *Chack J.F.I., Lee G., Epstein R., Vetter B.* Increased rate of preterm deliveries in untreated women with luteal phase deficiencies. *Gynaecol Obstet Invest* 1992; 33: 183–184.
24. *Papiernik-Berkhauer E.* Etude en double aveugle d'un medicament prevenant la survenue prématurée de l'accouchement chez les femmes a risque élevé d'accouchement prématuré. In: *Edition Shering, Serie 4, fiche; 65–68.*
25. *Keirse M.J.N.* Progestogen administration in pregnancy may prevent preterm delivery. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97: 149–154.

Репродуктологи всех стран — объединяйтесь!

(Продолжение; начало на с. 19, 33, 62)

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

Мельниченко Галина Афанасьевна — директор института клинической эндокринологии ЭНЦ РАМН
melnich@endocrincentr.ru
teofrast2000@mail.ru

Нидакон (среды для культивирования) — Марина Данилова, менеджер
jane@nidacon.com

Никитин Анатолий Илларионович — директор Балтийского института репродуктивной медицины, Санкт-Петербург
bir@mail.wplus.net

Попенко Елена Васильевна — врач акушер-гинеколог, центр «Меркурий», Москва
mercury@tmn.ru

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

Смирнова Анна Анатольевна — врач акушер-гинеколог, НЦАГиП РАМН, Москва
annsmir@online.ru

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

Продолжение на с. 75

Возможности эхогистеросальпингоскопии в диагностике трубно-маточного и перитонеального факторов бесплодия. Часть II. Диагностика внутриматочной патологии, непроходимости маточных труб и спаечного процесса малого таза

И.А. ОЗЕРСКАЯ, М.А. БЕЛОУСОВ, И.Г. БЫСТРОВА

Диагностический центр №4 ЗАО Москвы; E-mail: io@dc4.diatom.ru

Приведены критерии диагностики внутриматочной патологии — субмукозной миомы матки, гиперплазии эндометрия, аденомиоза, синехий и т.д. Описана методика определения проходимости маточных труб и оценки спаечного процесса в малом тазу. Проведено сравнение преимуществ анэхогенного и гиперэхогенного контраста для каждого вида патологии.

Ключевые слова: эхогистеросальпингоскопия, эхогистеросальпингография, бесплодие, матка, маточные трубы, субмукозная миома, полип эндометрия, гиперплазия, аденомиоз, синехии, спайки.

Диагностика внутриматочной патологии и заболеваний миометрия

При заполнении полости матки анэхогенным контрастом в 100% случаев отчетливо визуализируется как передняя, так и задняя стенка полости матки, определяются толщина и структура эндометрия каждой стенки и хорошо контурируются имеющиеся внутриполостные образования.

Гиперплазия эндометрия определяется как диффузный процесс обеих стенок, при котором выявляется повышение эхогенности эндометрия в пролиферативную фазу цикла, неоднородная структура ткани за счет множественных мелких (1—3 мм) анэхогенных включений, представляющих собой расширенные железы. Толщина каждой стенки слизистой примерно одинакова, в то же время имеется суммарное увеличение толщины по сравнению с нормативными значениями для пролиферативной и перiovуляторной фаз менструального цикла. За счет компрессии жидкостью толщина эндометрия при рутинной эхографии больше, чем при эхогистеросальпингоскопии (эхоГСС; рис. 1). Граница эндометрия с анэхогенным контрастом может быть представлена волнистой линией. При очаговой гиперплазии описываемые изменения присутствуют на каком-либо участке или занимают одну из стенок полости (рис. 2).

Полип эндометрия является локальным участком гиперплазии, исходящей из базального слоя, и не отторгается при менструальном кровотечении. Полипы имеют широкое основание, которое по мере роста истончается, превращаясь в ножку. Чаще всего они локализируются в дне и устьях маточных труб.

Полип эндометрия отчетливо визуализируется на фоне анэхогенной жидкости и представляет собой образование округлой или овоидной формы, с четким контуром, эхогенность

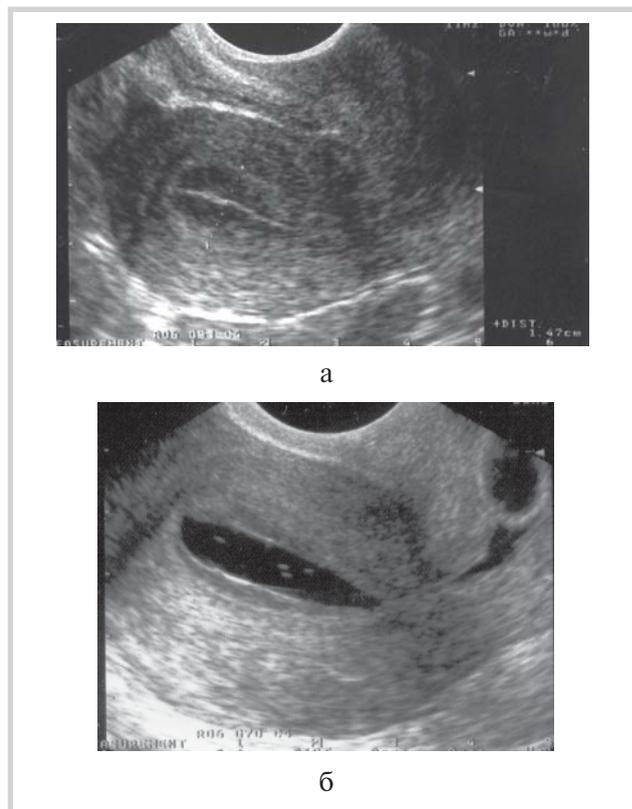


Рис. 1. Гиперплазия эндометрия.

а — толщина эндометрия до исследования составляет 15 мм; б — уменьшение толщины эндометрия при введении анэхогенного контраста в полость матки. Здесь и на рис. 2—6, 8—12 — трансвагинальное сканирование.



Рис. 2. Очаговая гиперплазия эндометрия на задней стенке полости матки.



Рис. 3. Полип эндометрия, исходящий из дна полости матки.

его повышена, структура может быть неоднородная за счет мелких (1–3 мм) анэхогенных включений. Размеры полипов могут быть различными: от 2–3 мм в диаметре до гигантских, когда полип занимает всю полость матки [1]. Выявляемая при эхоГСС ножка полипа, а также гиперэхогенный контур позволяют дифференцировать его с диффузной гиперплазией эндометрия. При эхоГСС можно определить точную локализацию патологического процесса, что помогает при диагностическом выскабливании, особенно в отсутствие возможности проведения гистероскопии (рис. 3).

Миома матки. При эхоГСС определяется точная локализация узла по отношению к эндометрию даже в тех случаях, когда миома из-за большого количества фиброзного компонента создает акустическую тень. Миома почти всегда отличается от полипов сниженной эхогенностью и тенденцией отражать и преломлять ультразвуковую волну в связи со сниженной звукопроводимостью. Однако узлы во время эхоГСС имеют более высокую эхогенность, что, видимо, свя-



а



б

Рис. 4. Миома матки.

а — 0 тип расположения субмукозной миомы, исходящей из передней стенки; б — 1 тип расположения субмукозной миомы, исходящей из задней стенки.

зано с акустическими особенностями проводящих сред. Анэхогенный контраст позволяет не только определять субмукозную миому матки по гистероскопической классификации, но и помогает дифференцировать направление роста узлов при их малых размерах, что не всегда удается при рутинной эхографии, при которой степень деформации полости матки сомнительна. Кроме этого, на анэхогенном фоне определяется наличие или отсутствие эндометрия над патологическим внутриполостным образованием, являющееся дифференциально-диагностическим критерием полипа эндометрия и субмукозного узла, а также интерстициального узла с центрипетальным ростом.

Интерстициальный узел с тенденцией к субмукозному росту покрыт эндометрием и может быть не виден во время проведения гистероскопии, хотя деформирует полость матки, что определяется при рутинной эхографии. В ходе проведения эхоГСС можно определить часть объема узла, располагающегося в полости матки, и ту его часть, что погружена в миометрий (рис. 4).



Рис. 5. Внутренний эндометриоз, визуализация эндометриоидных ходов.

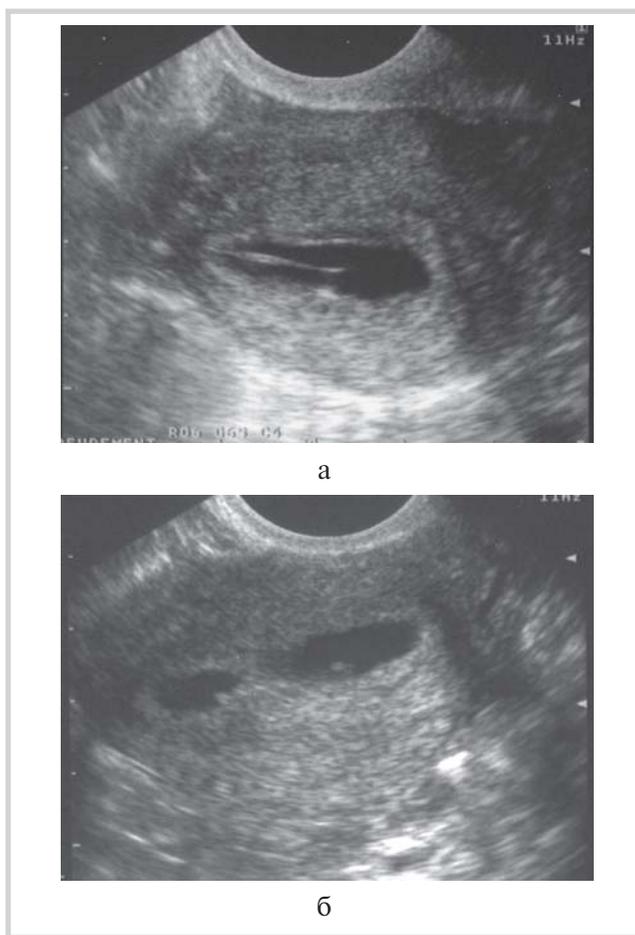


Рис. 6. Внутриматочные синехии.

а — тонкая, провисающая синехия, исходящая из устья правой маточной трубы; б — сращение между передней и задней стенкой полости матки.

Это позволит выработать адекватную хирургическую тактику, так как при трансцервикальной миомэктомии иссекается значительная площадь эндометрия, что впоследствии может привести к формированию синехий. Кроме того, такие узлы могут глубоко прорасти в толщу миометрия, и при гистероскопическом удалении имеется риск перфорации матки.

Внутренний эндометриоз диагностируется только с применением гиперэхогенных контрастов. При введении в полость матки эховиста 200 он эмболирует эндометриоидные ходы. Проникновение контрастирующего раствора визуализируется как гиперэхогенные включения в субэндометриальном слое, дающие характерную для эховиста 200 акустическую тень (рис. 5). Применение эхоГСС позволяет достоверно диагностировать I степень диффузной формы внутреннего эндометриоза, что практически невозможно при рутинном ультразвуковом исследовании.

Внутриматочные синехии и спайки. Тонкие (пленчатые, паутинные) внутриматочные синехии, как правило, не влияют на репродуктивную функцию, так как не вызывают облитерации полости матки. Однако они могут нарушать транспорт спермы, особенно при расположении их в области устьев маточных труб или внутреннего зева. При рутинной эхографии такие синехии не визуализируются. Введение анэхогенного контраста в полость матки позволяет визуализировать тонкие линейные эхогенные структуры, соединяющие стенки или свободно провисающие в просвете. Тонкие синехии совершают колебательные движения в такт введения жидкости (рис. 6, а). При использовании баллонного катетера кончик его может имитировать синехию. Для дифференцировки следует удостовериться, что линейная структура начинается непосредственно от баллона в отличие от синехии, которая всегда исходит из стенки полости матки.

Более толстые спайки, вызывающие частичное сращение стенок матки (синдром Ашермана), при ультразвуковом исследовании проявляются слабовыраженным или атрофичным эндометрием, определяемым фрагментарно и лучше визуализируемым в секреторную фазу. Изолированное скопление анэхогенной жидкости может свидетельствовать о наличии различных по толщине спаек (рис. 6, б). ЭхоГСС позволяет составить конкретную «карту» дефектов и оценить коррекцию полости после проведенной операции. Для адекватного заполнения полости матки при наличии частичной облитерации необходимо применение баллонного катетера и нагнетания жидкости под большим давлением. В этих случаях следует проводить премедикацию, а для инстилляций использовать манометр, аналогичный гистероскопическому. Вследствие возможности повреждения и эмболизации сосудов эндометрия и миометрия в связи с созданием более высокого давления в полости матки процедуру нужно проводить осторожно.

Аномалии развития матки. С помощью эхоГСС с высокой точностью возможно отличить внутриматочную перегородку и двурогую матку.

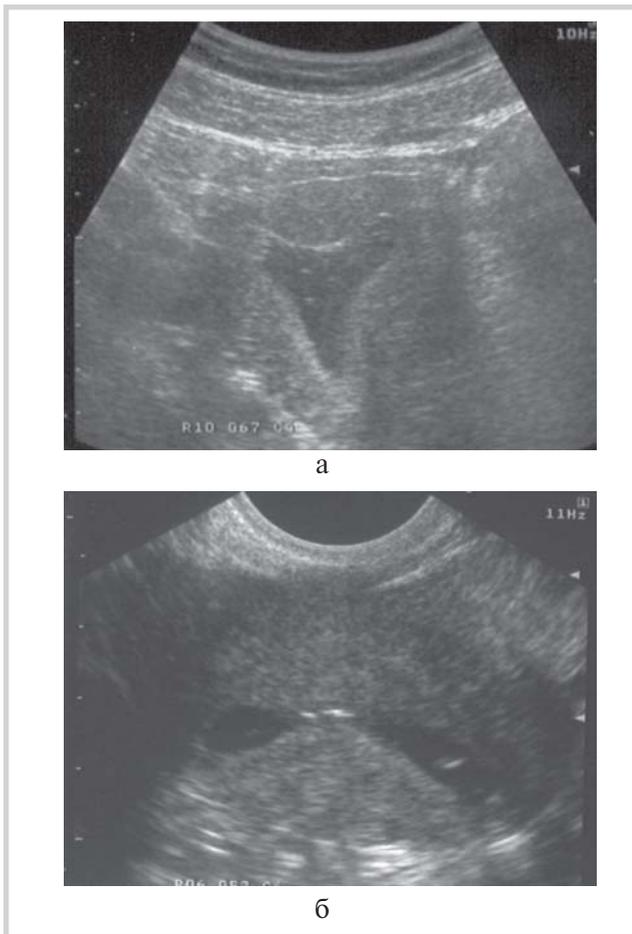


Рис. 7. Аномалии развития матки.
а — седловидная матка. Трансабдоминальное сканирование, горизонтальное сечение; б — двурогая матка с равноценно развитыми рогами.



Рис. 8. Дефект миометрия после кесарева сечения.

Внутриматочная перегородка является одной из причин нарушения имплантации и привычных выкидышей во II триместре беременности, что требует хирургической коррекции, в то время как двурогая матка обычно не требует реконструктивных операций. **Седловидная матка**, а так-



Рис. 9. Непроходимость маточной трубы в фимбриальном отделе.

же **двурогая матка** с рудиментарным рогом выявляются путем введения анэхогенного раствора и соответствующего изменения конфигурации полости. Внутриматочная перегородка хорошо визуализируется на фоне анэхогенной жидкости как тяж, соединяющий стенки полости, расположенный, как правило, асимметрично по отношению к продольной оси матки (рис. 7).

Оценка состояния рубца на матке. Э.Н. Гурьевым и соавт. опубликованы работы по использованию эхоГСС для диагностики состояния миометрия в области рубца на матке после кесарева сечения [2, 3]. Введенный анэхогенный контраст контурирует полость матки и, если имеется дефект рубца, проникает в миометрий, формируя нишу, которая визуализируется при инстиляции (рис. 8). На основании 186 исследований авторы считают, что своевременное обнаружение дефекта эндо- и миометрия позволит планировать беременность и дать соответствующие рекомендации по тактике ведения.

Диагностика непроходимости маточных труб

В случае непроходимости маточной трубы, особенно в ампулярном или фимбриальном отделах, возникает гидросальпинкс выше уровня окклюзии. Он представляет собой образование цилиндрической или ретортообразной формы, имеющее четкие границы (рис. 9). Если применить анэхогенную жидкость, то в просвете окклюзированной трубы в некоторых случаях можно визуализировать внутритубарные спайки, аналогичные тонким внутриматочным синехиям (рис. 10). Использование эховиста 200 часто не помогает в выявлении низкой обструкции, так как труба, заполненная такой жидкостью, может не дифференцироваться среди петель кишечника. В тех случаях, когда имеется непроходимость в интерстициальном отделе, применение гиперэхогенного

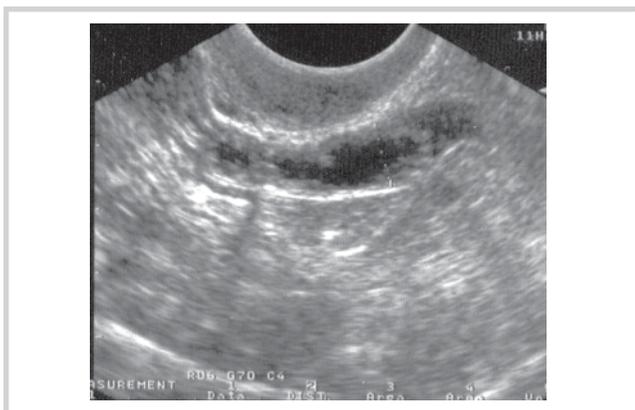


Рис. 10. Внутритрубные спайки.

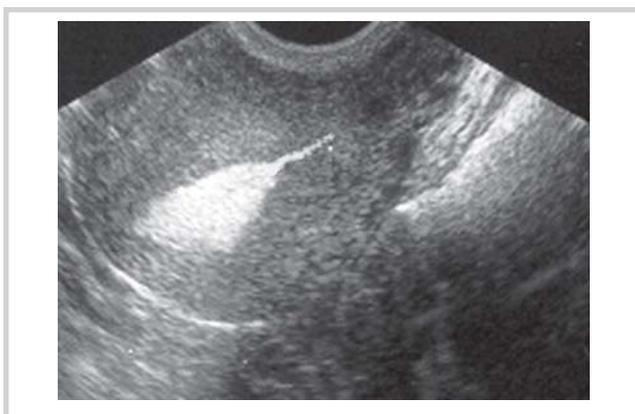


Рис. 11. Интерстициальная непроходимость левой маточной трубы, выявленная с помощью гиперэхогенного контраста.



Рис. 12. Множественные перитонеальные спайки на фоне анэхогенного контраста.

контраста позволяет выявить уровень окклюзии в отличие от анэхогенного контраста (рис. 11). Отсутствие дополнительного расширения полости матки и появление свободной жидкости в проекции одного какого-либо яичника дает основа-

ние диагностировать одностороннюю непроходимость.

При двусторонней непроходимости на уровне интерстициальных отделов происходит возрастающее расширение полости матки и отмечается болезненность при введении контрастной жидкости, что требует приостановления дальнейшей инстилляций. Если нет нарушения техники проведения манипуляции, введено не более 5–7 мл жидкости, а через 15–20 мин полость матки не опорожняется, то констатируют двустороннюю непроходимость в интерстициальных отделах [4].

Как показывает практика, если гидросальпинкс образуется во время введения анэхогенного раствора без признаков наличия свободной жидкости в малом тазу, что указывает на непроходимость труб, то в дальнейшей инфузии гиперэхогенного контраста необходимости нет.

Диагностика перитонеальных спаек

При проходимых маточных трубах и излитии жидкости в полость малого таза на анэхогенном фоне имеется возможность визуализировать перитонеальные спайки, которые могут влиять на перистальтическую активность труб. Визуализация внутритрубных спаек при образовании ятрогенного сактосальпинкса, тем более в сочетании с наличием перитубарных спаек, позволяет обоснованно проводить оперативное вмешательство.

Сравнительная характеристика использования анэхогенных и гиперэхогенных контрастов

Исследуемая область	Анэхогенный контраст	Гиперэхогенный контраст
Полость матки		
гиперплазия эндометрия	+	—
полип эндометрия	+	—
миома матки	+	—
внутренний эндометриоз	—	+
синехии	+	—
синдром Ашермана	+	+
двууголая матка	+	+
рудиментарный рог	+	+
состоятельность рубца	+	+
Маточные трубы		
интерстициальный отдел	—	+
перешеечный отдел	—	+
ампулярный отдел	—	+
Перитонеальные спайки	+	—

Примечание. + : преимущество визуализации; — : недостаточная визуализация.

Перитонеальные спайки имеют вид линейных гиперэхогенных структур различной толщины, соединяющих органы малого таза. Тонкие спайки органов малого таза визуализируются как паутиноподобные тяжи, пересекающие интраабдоминальную жидкость и совершающие медленные колебательные движения (рис. 12). При этом можно выделить трубы, матку и яичники, проверив их подвижность. Спайки, вызывающие неподвижность органов, косвенно оцениваются по динамике движений в зависимости от давления датчиком. Если орган неподвижен и не окружается жидкостью, возможно, он зафиксирован плотными спайками. Толстые спайки необходимо дифференцировать со связочным аппаратом матки и яичников, для чего прослеживают их на всем протяжении с определением места прикрепления.

Большое количество анэхогенного контраста позволяет обнаружить топографическое соотношение воронки маточной трубы и яичника. Значительное расстояние между органами

может служить препятствием процесса оплодотворения.

Наличие фиксированных участков жидкости, ток контраста в просвете трубы без четкого определения излития, неподвижные и далеко расположенные друг от друга яичники и трубы, а также перитонеальные спайки считаются патологией, несмотря на анатомическую проходимость маточных труб.

Создание искусственного асцита для обнаружения перитонеальных спаек требует 50—150 мл анэхогенной жидкости. Точность эхоГСС в выявлении перитонеальных спаек составляет 79%, чувствительность — 75,8%, специфичность — 100%, предсказательная ценность положительного результата — 100%, предсказательная ценность отрицательного результата — 11,8% [5].

Сравнительная характеристика использования ан- и гиперэхогенных контрастов для выявления внутриматочной патологии, определения проходимости маточных труб и диагностики перитонеальных спаек представлена в таблице.

ЛИТЕРАТУРА

1. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., Белоцерковцева Л.Д. Трансвагинальная эхография. Атлас. М: Медицина 2001; 39—56.
2. Гурьев Э.Н., Тухбатуллин М.Г., Шайхутдинова Л.Р. и др. Эндовагинальная эхогистероскопия в оценке состояния миометрия в области рубца на матке после операции кесарева сечения. Эхография 2002; 3: 1: 108—111.
3. Гурьев Э.Н., Тухбатуллин М.Г. Контрастное усиление в ультразвуковой оценке состояния послеоперационного рубца на матке после кесарева сечения. Эхография 2003; 4: 3: 315—316.
4. Озерская И.А. Контрастная эхогистеросальпингоскопия в диагностике трубно-маточного фактора бесплодия: Дис. ... канд. мед. наук. М 1999; 77.
5. Озерская И.А., Белоусов М.А., Агеева М.И., Быстрова И.Г. Возможности эхографии в диагностике спаечного процесса малого таза. Ультразвук и функц диагн 2003; 4: 42—45.

Репродуктологи всех стран — объединяйтесь!

(Продолжение; начало на с. 19, 33, 62, 69)

Хархаров Арсен Гаджиевич — главный врач Республиканского ЦПСИР, Махачкала
repro@datacom.ru

Хилькевич Людмила Викторовна — врач-эмбриолог, клиника «Москворечье», Москва
hilkevich@usa.net

Циновой Вадим Шаевич — врач Центра репродуктивной медицины, Вологда
tsinovoy@vologda.ru

www.vologda.ru/-tsinovoy

Юзько Александр Михайлович — руководитель Центра репродуктивной медицины Буковинской государственной медицинской академии, Черновцы, Украина
Irm@cv.ukrtel.net

Zech Herbert — директор Института Репродуктивной Медицины и Эндокринологии, Брегенц, Австрия
zechh@zech.vol.at

ПРИСОЕДИНЯЙТЕСЬ!!!

Эффективность применения грандаксина у пациенток с нервно-психической формой предменструального синдрома

И.Д. ЕВТУШЕНКО, Я.С. ЗИНКЕВИЧ, И.Г. КУЦЕНКО, М.Ф. БЕЛОКРЫЛОВА

Кафедра акушерства и гинекологии Сибирского государственного медицинского университета Минздрава РФ, НИИ психического здоровья Томского научного центра СО РАМН, ЦНИЛ Сибирского государственного медицинского университета Минздрава РФ, Томск

Изучена эффективность применения грандаксина у женщин с нервно-психической формой предменструального синдрома и его влияние на уровень серотонина в крови. Показано, что лечение грандаксином (с 14-го по 1-й день менструального цикла по 50 мг в первую половину дня в течение трех менструальных циклов) было эффективно у 88,5% пациенток. После лечения грандаксином у женщин с нервно-психической формой предменструального синдрома уровень серотонина достиг значений группы здоровых женщин.

Ключевые слова: ПМС, серотонин, грандаксин.

Предменструальный синдром (ПМС) — комплекс психических, поведенческих и соматических симптомов, появляющихся у женщин репродуктивного возраста в предменструальные дни. У 75% женщин наблюдаются психические изменения, возникающие за 2—10 дней до менструации. Нервно-психическая форма ПМС (НПФПМС) преобладает во всех возрастных группах (40—55%), за исключением группы 20—24 года, в которой чаще встречается отечная форма ПМС [1, 5, 6, 8, 11].

Патогенез ПМС представляется результатом сложных нейроэндокринных изменений, включающих и значительные колебания в центральной нервной системе (ЦНС) серотонина, γ -аминомасляной кислоты (ГАМК), эндорфинов и связанных с ними периферических процессов. Высказывается предположение, что существует оптимальный уровень серотонина, изменение которого в сторону повышения или снижения клинически может проявляться приступами тревоги или депрессии [7].

По данным литературы, 5% женщин имеют выраженные симптомы НПФПМС, которые приводят к снижению качества жизни, работоспособности, нарушению социальных связей и нуждаются в лечении [2, 4, 7].

В литературе описан опыт применения грандаксина («Egis», Венгрия) при ПМС с целью коррекции вегетативных расстройств. Препарат назначался в виде монотерапии в течение 4 недель в суточной дозе 150 мг (по 50 мг 3 раза в день) [3]. Этот препарат из группы производных бензодиазепина (атипичное производное бензодиазепина) оказывает анксиолитическое действие, не сопровождающееся седативным, миоре-

лаксирующим и противосудорожным действием. Грандаксин обладает мягкой психостимулирующей активностью, улучшает психомоторные и интеллектуальные функции. Вследствие атипичности химической структуры, в отличие от классических производных бензодиазепина, грандаксин в терапевтических дозах не потенцирует действие алкоголя и практически не вызывает развитие физической, психической зависимости и синдрома отмены.

Цель исследования — изучение эффективности применения грандаксина у женщин с НПФПМС и его влияние на уровень серотонина в крови.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследованы 38 женщин в возрасте от 19 до 41 года. Основную группу составили женщины с НПФПМС ($n=26$; средний возраст $26,6 \pm 1,2$ года). Критерии включения в группу были следующие: 1) возраст от 18 до 41 года, 2) наличие регулярного менструального цикла продолжительностью от 25 до 35 дней, 3) отсутствие беременности на время исследования, 4) отсутствие применения гормональных контрацептивов на момент обследования, 5) отсутствие в анамнезе или на момент обследования психопатологических расстройств, не связанных с менструальным циклом, 6) отсутствие медикаментозных назначений для лечения соматических, гинекологических или психопатологических расстройств за исключением эпизодического приема болеутоляющих средств. Группу сравнения представляли женщины репродуктивного возраста без симптомов ПМС ($n=12$; средний возраст $28 \pm 1,3$ года).

Были использованы следующие методы исследования: клинический, клинико-психопатологический, экспериментально-психологический (шкала «Определения степени выраженности депрессивной симптоматики» (HDRS-21; 1960), шкала Цунга для самооценки депрессии (1965); шкала «Определения тяжести тревожного расстройства» Гамильтона (1959), шкала Цунга для самооценки тревоги (1971), биохимический (определение серотонина в экстракте тромбоцитарного сгустка методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрохимической детекцией) [9, 10].

Исследование проводилось дважды в течение одного менструального цикла (в фолликулярную и лютеиновую фазы) у всех женщин, а также после лечения дневным транквилизатором — грандаксином у пациенток основной группы. Определение уровня серотонина выполняли в лютеиновую фазу менструального цикла до и через 1 мес после лечения в основной группе и однократно в группе сравнения.

Грандаксин назначался с 14-го по 1-й день менструального цикла по 150 мг в первую половину дня в течение трех менструальных циклов пациенткам с НПФПМС.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью теста Уилкоксона. Определение различий между несвязанными показателями (в разных группах) определяли с помощью непараметрического критерия Манна—Уитни. Значимость влияния группы на категориальные признаки определялась по критерию χ^2 Пирсона.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По результатам клинико-психопатологического обследования в основной группе было выделено две подгруппы: 1-ю составили 14 женщин с НПФПМС с тревожно-депрессивными расстройствами в фолликулярную фазу менструального цикла и нарастающими в лютеиновую фазу; 2-ю

— 12 женщин с тревожно-депрессивными расстройствами в лютеиновой фазе менструального цикла. Длительность НПФПМС в 1-й подгруппе составила от 1,5 до 8 лет (в среднем $5,1 \pm 0,7$ года), во 2-й — от 1,5 до 6,5 года (в среднем $3,2 \pm 0,4$ года; $p < 0,05$). Симптомы НПФПМС начинали беспокоить женщин 1-й подгруппы за $10,7 \pm 0,9$ дня до начала менструации, во 2-й — за $7,5 \pm 0,9$ дня ($p < 0,05$).

В сопутствующей гинекологической патологии статистических различий между группами выявлено не было. С одинаковой частотой наблюдались эктопия шейки матки, кольпит, миома матки, функциональные кисты яичников, аномалия развития матки (двурогая, седловидная) и хронические воспалительные заболевания придатков матки.

Полученные данные о факторах, предшествовавших возникновению ПМС, позволили выявить преобладание органических (черепно-мозговая травма) и физиологических (начало менструаций) факторов в анамнезе пациенток 1-й подгруппы, и нарушение адаптации к стрессовым ситуациям (поступление в вуз, трудоустройство, начало половой жизни) — у женщин 2-й подгруппы (табл. 1).

При анализе предъявляемых жалоб было выявлено достоверное различие частоты симптомов у пациенток двух подгрупп (рис. 1). В 1-й подгруппе преобладала тревога — у 6 (42,9%), нарушение сна — у 7 (50%). Напротив, во 2-й, значительно чаще встречалась напряженность — у 7 (58,3%) женщин, забывчивость — у 5 (41,7%). Такие симптомы, как раздражительность, обидчивость, беспокойство, утомляемость, подавленное настроение, плаксивость, колебание настроения в течение суток, агрессивность встречались в обеих подгруппах с одинаковой частотой.

В обеих подгруппах психоэмоциональные нарушения сопровождались соматическими расстройствами (мастодиния, головная боль, боли внизу живота, прибавка массы тела). Различий

Таблица 1. Факторы, предшествующие появлению предменструального синдрома

Факторы, предшествующие появлению НПФПМС	1-я подгруппа (n=14)		2-я подгруппа (n=12)	
	абс.	%	абс.	%
1. Патологические роды	3	21,4	5	41,7
2. Начало менструаций	4	28,6	0	0
3. Черепно-мозговая травма	3	21,4	0	0
4. Стрессовые ситуации	1	7,2	4	33,3
5. Начало половой жизни	1	7,2	2	16,7
6. Связи не выявлено	2	14,3	1	8,3
Итого	14	100	12	100

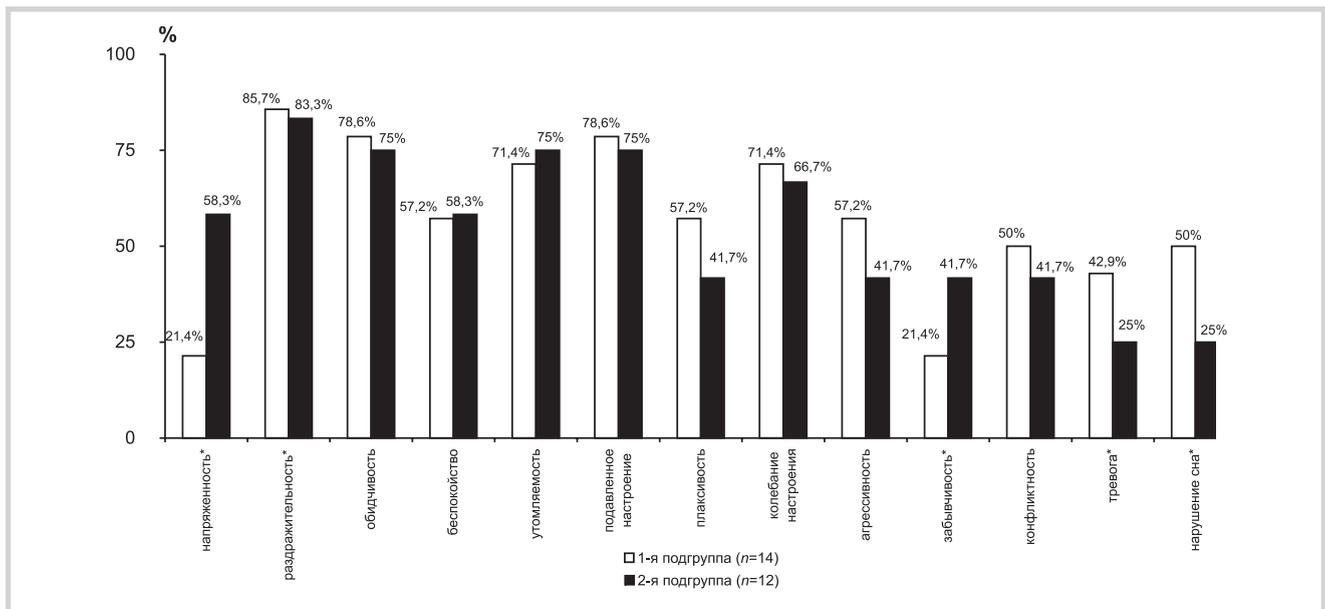


Рис. 1 Удельный вес различных симптомов предменструального синдрома у пациенток двух подгрупп до лечения. *— статистическая значимость различий принята на уровне тенденции ($p < 0,1$).

между группами по этим показателям выявлено не было.

В основной группе наличие вышеуказанных жалоб приводило к снижению качества жизни у 25 (96,2%) женщин. У 6 (23,1%) наблюдалось снижение трудоспособности во вторую фазу менструального цикла. У 17 (65,4%) было выявлено повышение конфликтности в семье и нарушение производственной деятельности. Необходимо отметить, что 2 (7,7%) пациентки из 1-й подгруппы накануне менструации становились «абсолютно нетрудоспособными» и планировали все необходимые производственные дела, придерживаясь своего менструального цикла. Только у одной пациентки (3,8%) симптомы ПМС не приводили к нарушениям в семейных отношениях и не отражались на трудоспособности.

Клиническое наблюдение и экспериментально-психологическое исследование позволили проследить динамику тревожных и депрессивных расстройств в течение менструального цикла (табл. 2, 3). По результатам экспериментально-психологического исследования было выявлено нарастание тревожных и депрессивных расстройств в 1-й и 2-й подгруппах в лютеиновую фазу менструального цикла ($p < 0,05$), причем более высокий уровень тревоги (в 1,8 раза) и депрессии (в 2,1 раза) был у пациенток 1-й подгруппы. В группе сравнения достоверных различий между значениями по фазам менструального цикла не было. Во вторую фазу менструального цикла в 1-й подгруппе до терапии грандаксином были выявлены «малый депрессивный эпизод» у 5 (45,5%) женщин, в сочетании с тревогой — у 6 (54,5%), а

Таблица 2. Данные экспериментально-психологического исследования у женщин с предменструальным синдромом по шкалам Цунга до и после лечения грандаксином

Группа	Самооценка депрессии по шкале Цунга, баллы ($M \pm m$)		Самооценка тревоги по шкале Цунга, баллы ($M \pm m$)	
	5–7-й день	21–23-й день	5–7-й день	21–23-й день
1-я подгруппа (n=14):				
до лечения	38,2±1,9	47,3±1,9	35,9±1,6	41,7±1,9
после лечения	27,1±0,6 [#]	30,9±1,1 [#]	27,4±0,6 [#]	30±1,0 [#]
2-я подгруппа (n=12):				
до лечения	29,7±1,5 ^{**}	40,3±2,5 [*]	31±1,5 [*]	40,4±2,3
после лечения	26,4±1,0	28,2±1,4 [#]	25,2±0,9 ^{**}	26,7±1,1 ^{*#}

Примечание. * — статистическая значимость различий показателей между 1-й и 2-й подгруппами принята при $p < 0,05$ (критерий Манна–Уитни), ** — при $p < 0,01$ (критерий Манна–Уитни), # — при $p < 0,01$ (критерий Уилкоксона) до и после лечения.

Таблица 3. Данные экспериментально-психологического исследования у женщин с предменструальным синдромом по шкалам Гамильтона до и после лечения грандаксином

Группа	Уровень депрессии по шкале Гамильтона, баллы ($M \pm m$)		Уровень тревоги по шкале Гамильтона, баллы ($M \pm m$)	
	5–7-й день	21–23-й день	5–7-й день	21–23-й день
1-я подгруппа ($n=14$):				
до лечения	6,6±0,6	11±0,6	7,9±1,0	14±1,0
после лечения	2,8±0,4 [#]	4,9±0,6 [#]	3,7±0,3 [#]	5,4±0,3 [#]
2-я подгруппа ($n=12$):				
до лечения	4,8±0,9	8,8±0,9*	4,4±1,0*	8,1±1,5**
после лечения	2,3±0,5	4±0,5 [#]	2,8±0,4	4,3±0,8**

Примечание. * — статистическая значимость различий показателей между 1-й и 2-й подгруппами принята при $p < 0,05$ (критерий Манна—Уитни), ** — при $p < 0,01$ (критерий Манна—Уитни), # — при $p < 0,01$ (критерий Уилкоксона) до и после лечения.

Таблица 4. Данные по шкале тревоги Гамильтона до и после лечения грандаксином

Группа	5–7-й день		21–23-й день	
	оценка в баллах ($M \pm m$)			
	психическая тревога	соматическая тревога	психическая тревога	соматическая тревога
До лечения				
1-я подгруппа ($n=14$)	5,2±0,4	2,6±0,4	9,3±0,7	4,6±0,7
2-я подгруппа ($n=12$)	2,5±0,6**	1,9±0,6	4,8±1,0**	3,3±0,8
После лечения				
1-я подгруппа ($n=14$)	2,6±0,4**	1,7±0,3**	3,8±0,3**	2,5±0,5**
2-я подгруппа ($n=12$)	1,2±0,2	1,2±0,4	1,6±0,3 [#]	1,8±0,6 [#]

Примечание. * — статистическая значимость различий показателей между 1-й и 2-й подгруппами принята при $p < 0,05$ (критерий Манна—Уитни), ** — при $p < 0,01$ (критерий Манна—Уитни), # — при $p < 0,05$ (критерий Уилкоксона) до и после лечения, ** — при $p < 0,01$ (критерий Уилкоксона) до и после лечения.

Таблица 5. Данные по шкале самооценки тревоги по шкале Цунга до и после лечения грандаксином

Группа	5–7-й день		21–23-й день	
	оценка в баллах ($M \pm m$)			
	психическая тревога	соматическая тревога	психическая тревога	соматическая тревога
До лечения				
1-я подгруппа ($n=14$)	10,1±0,8	25,7±1,1	13,5±0,9	28,5±2,0
2-я подгруппа ($n=12$)	8±0,7	23±1,1	11±1,1	29±1,8
После лечения				
1-я подгруппа ($n=14$)	7,3±0,2 [#]	20,1±0,5 [#]	8,2±0,5 [#]	22,4±1,1* [#]
2-я подгруппа ($n=12$)	7,4±0,5	17,9±0,9 [#]	8±0,7 [#]	18,7±0,9**

Примечание. * — статистическая значимость различий показателей между 1-й и 2-й подгруппами принята при $p < 0,05$ (критерий Манна—Уитни), # — при $p < 0,01$ (критерий Уилкоксона) до и после лечения.

изолированная тревога не была диагностирована ни у одной пациентки. Во 2-й подгруппе тревожно-депрессивные симптомы встретились у 10 (71,4%) женщин: «малый депрессивный эпизод» был выявлен у 1 (7,2%), в сочетании с тревогой — у 5 (35,7%), только тревога — у 4 (28,6%).

При анализе психических и соматических проявлений тревоги до лечения было выявлено преобладание аффективных расстройств по шкале Гамильтона и самоопроснику Цунга в обеих подгруппах (табл. 4, 5). По шкале Гамильтона психическая и соматическая тревога ко второй фазе

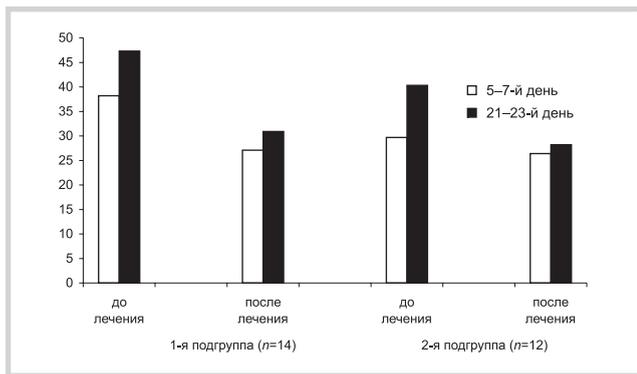


Рис. 2. Самооценка депрессии по шкале Цунга ($M \pm m$) (в баллах).

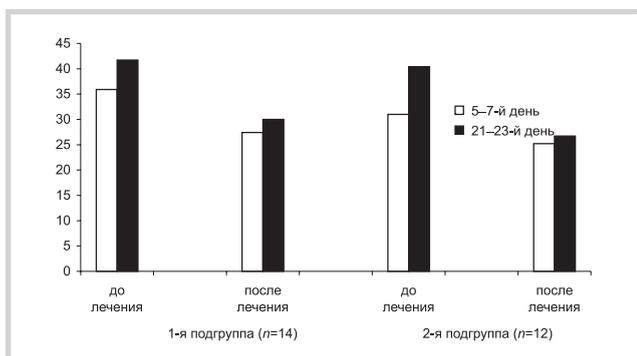


Рис. 3. Самооценка тревоги по шкале Цунга ($M \pm m$) (в баллах).

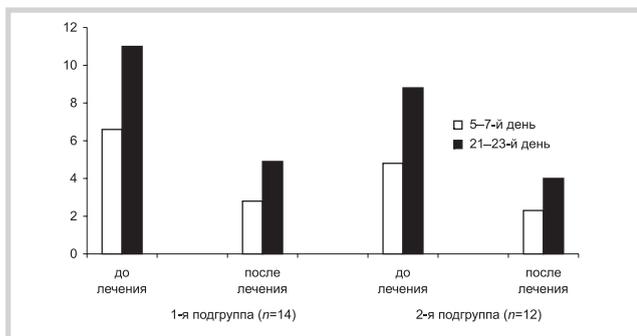


Рис. 4. Уровень депрессии по шкале Гамильтона ($M \pm m$) (в баллах).

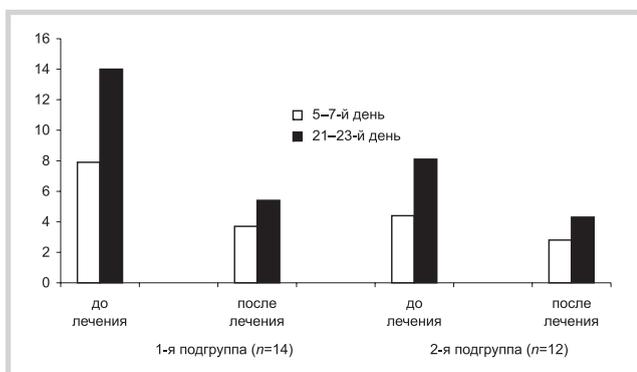


Рис. 5. Уровень тревоги по шкале Гамильтона ($M \pm m$) (в баллах).

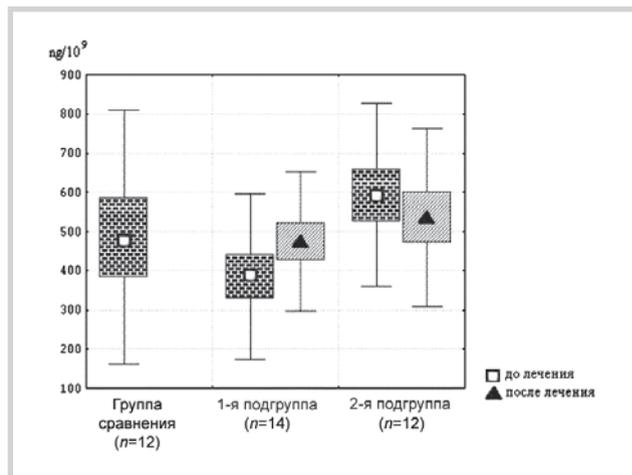


Рис. 6. Концентрация серотонина до и после лечения грандаксином.

менструального цикла увеличивалась в 1,8 раза в 1-й подгруппе, а во 2-й — в 1,9 и 1,7 раза соответственно.

После лечения грандаксином у женщин обеих групп не было выявлено различий уровня тревоги между первой и второй фазами менструального цикла, и эти показатели были достоверно ниже, чем до лечения (см. табл. 4, 5).

При сопоставлении шкал врачебного наблюдения (шкалы Гамильтона) и шкал самооценки Цунга было отмечено, что 5 (41,7%) пациенток 2-й подгруппы при заполнении шкал самооценки демонстрировали превышение уровня имеющихся у них тревожных расстройств. У этих пациенток ведущей личностной чертой было наличие чрезвычайно высокого уровня тревожности и мнительности. Степень депрессивных расстройств достоверно не различалась по данным самооценки и врачебного наблюдения.

Концентрацию серотонина определяли до и после применения грандаксина во вторую фазу менструального цикла в основной группе и однократно в группе сравнения (рис. 6). До лечения более высокий уровень серотонина отмечен у женщин с НПФПМС с тревожно-депрессивными расстройствами в лютеиновой фазе менструального цикла в сравнении с пациентками с тревожно-депрессивными расстройствами в фолликулярную фазу цикла и нарастающими в лютеиновую фазу. Так, у женщин 1-й подгруппы серотонин составлял $385,4 \pm 63$, во 2-й — 593 ± 10 $\text{ng}/10^9$. В группе сравнения у женщин без симптомов ПМС — $484,6 \pm 11$ $\text{ng}/10^9$.

После применения грандаксина было отмечено снижение уровней тревоги и депрессии во второй фазе менструального цикла в основной группе. При повторном исследовании в следующем цикле после лечения тревога не фиксирова-

лась и в 1-й и 2-й подгруппах, а «малый депрессивный эпизод» сохранился у 2 (14,3%) женщин 1-й подгруппы и у 1 (8,4%) — 2-й. Содержание серотонина в крови у женщин 1-й подгруппы повысилось и составило $473,9 \pm 67$ ng/10⁹Тр., во 2-й, наоборот, произошло снижение до $535,8 \pm 101$ ng/10⁹Тр. Следовательно после лечения грандаксином у женщин с НПФПМС уровень серотонина достиг значений группы сравнения.

ВЫВОДЫ

Таким образом, в ходе проведенного исследования выявлено, что для пациенток 1-й подгруппы, имеющих тревожно-депрессивные симптомы в фолликулярной фазе менструального цикла и нарастающие в лютеиновой фазе, было характерно появление симптомов заболевания на 3—4 дня раньше и длительность ПМС в среднем на 1,9 года больше по сравнению с женщинами 2-й подгруппы, у которых тревожно-депрессивные расстройства появлялись только в лютеиновой фазе. Качество жизни до лечения больше страдало у женщин 1-й подгруппы.

Необходимо также отметить, что у пациенток 1-й подгруппы преобладали симптомы депрессии, а во 2-й были более склонны к развитию тревожных состояний с преобладанием их в структуре нервно-психической формы предменструального синдрома. В то же время у пациенток с тревожно-депрессивными расстройствами, имеющимися в первой и второй фазах менструального

цикла, наблюдался более высокий уровень сочетанных тревожно-депрессивных расстройств (в 1,4 раза), чем у пациенток 2-й подгруппы.

Исследование показало, что до лечения уровень серотонина был ниже у женщин 1-й подгруппы по сравнению со 2-й и группой сравнения. После лечения грандаксином у пациенток с НПФПМС была отмечена нормализация уровня серотонина и редукция тревожных расстройств в обеих подгруппах, а «малый депрессивный эпизод» сохранился только у 3 (21,4%) женщин 1-й подгруппы.

После лечения женщин с НПФПМС грандаксином при комплексной оценке был выявлен положительный эффект, который достигается у 88,5% пациенток. Однако были получены различные данные об эффективности препарата у пациенток двух подгрупп. Грандаксин у женщин с НПФПМС с тревожно-депрессивными расстройствами в фолликулярную фазу и нарастающими в лютеиновую фазу цикла был эффективен у 85,7%, а у пациенток с НПФПМС с тревожно-депрессивными расстройствами в лютеиновой фазе менструального цикла — у 91,7%. Грандаксин хорошо переносится и не вызывает побочных эффектов.

Таким образом, применение грандаксина в дозе 150 мг/сут у женщин с нервно-психической формой предменструального синдрома достоверно снижает уровень тревожных и депрессивных расстройств, повышает качество жизни, улучшает трудоспособность, нормализует семейные отношения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кулаков В.И., Сметник В.П., Краснов В.Н. и др. Журн акуш и жен болезней 1999; XLVIII: 4: 26—30.
2. Менделевич В.Д. Клиническая и медицинская психология: Практическое руководство. М: МедПресс 2001; 592.
3. Поморцев А.В., Гудков Г.В., Ханкоева А.И., Поморцева И.В. РМЖ (гинекология) 2000; 8: 11: 9—10.
4. Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А. РМЖ (гинекология) 2001; 3: 6: 215—218.
5. Серов В.Н., Прилепская В.Н., Пиеничникова Т.Я. и др. Практическое руководство по гинекологической эндокринологии. М: Русфармамед 1995; 430.
6. Сметник В.П., Комарова Ю.А. Акуш и гин 1986; 5: 3—7.
7. Connolly M. Adv Psychiat Treat 2001; 7: 469—477.
8. Freeman E.W. Psychol Med 1995; 25: 309—315.
9. Rao M.L., Hawellek B., Papassotiropoulos A. et al. Neuropsychobiology 1998; 38: 84—89.
10. Sneddon J.M. Prog Neurobiol 1972; 1: 153—198.
11. Steiner M., Wilkins A. Psychiat Ann 1996; 26: 571—575.



- Как вы узнаете, что психбольной выздоровел.
- Наливаем ванну, кладем рядом ложку, кружку и просим больного опорожнить ванну.
- Нормальный, конечно, берет кружку?
- Нормальный вытаскивает пробку....

Перевод Н. Зыряевой

СИНДРОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ (СПКЯ) В ПОДРОСТКОВОМ ВОЗРАСТЕ — ВОПРОСЫ ТЕРАПИИ

R. Homburg, C. Lambark, Нидерланды

СПКЯ в подростковом возрасте часто манифестирует нарушением менструального цикла, акне и гирсутизмом. Ранние признаки зачастую принимаются за физиологические изменения, свойственные подростковому периоду, и, таким образом, упускается время возможного начала терапии. Исследования о влиянии СПКЯ на здоровье и качество жизни доказали необходимость ранней диагностики СПКЯ. Обсуждаются вопросы безопасности применения метформина у подростков с СПКЯ. (1039—42)

КАКОВЫ НАИБОЛЕЕ СОВРЕМЕННЫЕ СТАНДАРТЫ КАЧЕСТВА ПРОВЕДЕНИЯ ПРОГРАММ ВРТ?

W. Buckett, S. Lin Tan, Канада

Предложено в качестве оценки эффективности программ ВРТ использование показателя «рождение одного здорового ребенка в срок». Обсуждается вопрос о том, что рождение двоих здоровых детей в срок тоже можно считать успехом лечения. Однако остается актуальной высокая частота многоплодных беременностей при проведении программ ВРТ, и супружеские пары должны знать о риске вынашивания многоплодной беременности для принятия информированного согласия. (1043—5)

КАКОВЫ НАИБОЛЕЕ СОВРЕМЕННЫЕ СТАНДАРТЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ ПРОГРАММ ВРТ? ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ВРТ: ГОРДИЕВ УЗЕЛ БЕЗОПАСНОСТИ, ЭФФЕКТИВНОСТИ И КАЧЕСТВА

J. Land, J. Evers, Нидерланды

В последнее время встал вопрос о необходимости уменьшения числа переносимых эмбрионов для снижения частоты многоплодных беременностей. Выполнению этих рекомендаций мешает восприятие понятий безопасности и эффективности в качестве сообщающихся сосудов: при снижении числа переносимых эмбрионов будет снижаться число беременностей. Однако данные национальных и интернациональных регистров свидетельствуют, что частота наступления беременности снижена в тех странах, где переносится большее число эмбрионов. Только в ведущих клиниках возможно снижение числа переносимых эмбрионов без ущерба качества. И хотя выборочный перенос одного эмбриона (*eSET*) не обязателен для всех пациентов, именно частота *eSET* может являться показателем качества проведения ВРТ. (1046—8)

КАКОВЫ НАИБОЛЕЕ СОВРЕМЕННЫЕ СТАНДАРТЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ ПРОГРАММ ВРТ? ИНДЕКС BESST В РЕПРОДУКТОЛОГИИ

M. Davies и соавт., Австралия

Авторы вычислили показатель индекса BESST (рождение одного ребенка в срок) для некоторых пациентов и отметили, что он зависит от возраста пациентов и числа переносимых эмбрионов. (1049—51)

КАКОВЫ НАИБОЛЕЕ СОВРЕМЕННЫЕ СТАНДАРТЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ ПРОГРАММ ВРТ? СУЩЕСТВУЕТ ЛИ УНИВЕРСАЛЬНЫЙ “ПАРАМЕТР КАЧЕСТВА”?

A. Pinborg и соавт., Дания

Определение понятия стандарта качества объединяет все возможные факторы риска и безопасность при проведении лечения. Авторы поднимают вопрос о том, возможно ли принятие одного универсального параметра, который бы отражал все нюансы проведения программ ВРТ. Проанализировав работу клиники, авторы предлагают ввести 3 показателя, которые отражают эффективность работы всех этапов проведения программ ВРТ и которые могли бы впоследствии стать «золотым стандартом» оценки качества: 1) среднее число получаемых ооцитов при пункции (8,7); 2) количество имплантаций в расчете на перенос эмбрионов (20%); 3) количество родов на перенос эмбрионов (14%). (1052—4)

ОЦЕНКА ОВАРИАЛЬНОГО РЕЗЕРВА. БИОПСИЯ ЯИЧНИКОВ НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЦЕННЫМ ДИАГНОСТИЧЕСКИМ МЕТОДОМ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ОВАРИАЛЬНОГО РЕЗЕРВА

C. Lambark и соавт., США—Нидерланды

Авторы отмечают, что биопсия яичников не является диагностическим методом оценки овариального резерва, так как фолликулы распределены неравномерно по поверхности яичника. (1055—9)

ПРИНЦИП СУБСИДИРОВАНИЯ В ПРОГРАММЕ ИССЛЕДОВАНИЯ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ЧЕЛОВЕКА

G. Pennings, A. Van Steirteghem, Бельгия

Обсуждаются 4 различных принципа работы со стволовыми клетками: животный материал или человеческий материал, стволовые клетки эмбриона или человека, здоровые или больные эмбрионы и остаточное число эмбрионов для исследования. (1060—4)

ЧТО ДЕЛАТЬ С ЭМБРИОНАМИ ДЛЯ ДОНАЦИИ, КОТОРЫЕ МОГУТ ОКАЗАТЬСЯ ГЕНЕТИЧЕСКИ НЕПОЛНОЦЕННЫМИ?*S. de Lacey, R. Norman, Австралия*

Обсуждаются вопросы целесообразности проведения генетического скрининга эмбрионов, предназначенных для донации. (1065—8)

ОЧИСТКА ОВАРИАЛЬНОЙ ТКАНИ ОТ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК В УСЛОВИЯХ *IN VITRO**C. Schroder и соавт., Нидерланды*

Криоконсервация ткани яичников может сохранить фертильность после лечения раковых заболеваний, однако при этом возможна контаминация раковыми клетками. В условиях *in vitro* показано, что с помощью биспецифических антител (*BIS-1*) возможна очистка ткани яичника от эпителиальных опухолевых клеток, при этом морфология фолликулов не изменяется. (1069—75)

ПОВЫШЕНИЕ АГРЕГАЦИИ ЭРИТРОЦИТОВ ПРИ СИНДРОМЕ ГИПЕРСТИМУЛЯЦИИ ЯИЧНИКОВ: ВОЗМОЖНЫЙ ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ СИНДРОМА*I. Levin и соавт., Израиль*

В исследовании включены 20 женщин с СГЯ тяжелой степени, 20 женщин с контролируемой гиперстимуляцией яичников (КГЯ) в программе ЭКО и 20 здоровых женщин. Отмечено повышение агрегации эритроцитов в периферической венозной крови у пациенток с СГЯ и КГЯ. Этот феномен, приводящий к снижению скорости кровотока в капиллярах, может играть роль в развитии СГЯ. (1076—80)

КОРОТКОЕ СООБЩЕНИЕ: МЕСЯЦ РОЖДЕНИЯ ВЛИЯЕТ НА РЕПРОДУКТИВНОЕ ПОВЕДЕНИЕ СОВРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН*S. Huber и соавт., Австрия*

Отмечено, что месяц рождения достоверно влияет на количество рожденных детей ($n=2839$, $p=0,032$). В среднем женщины, рожденные летом, имеют меньшее число детей по сравнению с женщинами, рожденными в остальные месяцы. Не отмечено связи между месяцем рождения и количеством бездетных женщин. (1081—2)

ЧАСТОТА СПКЯ СРЕДИ ЖЕНЩИН С СИМПТОМАМИ ОЛИГОМНОРЕИ И/ИЛИ ГИРСУТИЗМА: КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ*S. Taronen и соавт., Финляндия—Великобритания*

В исследование включены 196 женщин с симптомами, типичными для поликистозных яичников — ПКЯ (олигоменорея и/или гирсутизм), и 67 женщин с отсутствием симптомов; проводилось ультразвуковое исследование для определения морфологии яичников, оценка метаболического и гормонального профиля. Отмечено достоверное повышение частоты ПКЯ у женщин с олигоменореей и/или гирсутизмом (37,3 и 18,2%) по сравнению с группой контроля. ПКЯ обнаружены у 18,4% женщин с гирсутизмом, у 47,9%

женщин с олигоменореей и у 70,4% с обоими симптомами. У женщин с ПКЯ индекс массы тела, объем яичников, среднее число фолликулов, уровень тестостерона, индекс свободных андрогенов и уровень инсулина были достоверно выше, а секс-стероидсвязывающий глобулин и соотношение глюкоза/инсулин достоверно ниже по сравнению с группой контроля и женщинами без ПКЯ. У женщин с ПКЯ по сравнению с группой контроля отмечалось достоверное повышение соотношения объем талии/объем бедер, частота бесплодия, уровня глюкозы и снижение уровня протеина, связывающего инсулиноподобный фактор роста-1. Сделан вывод, что в популяции у женщин с симптомами олигоменореи и/или гирсутизма чаще обнаруживаются ПКЯ по сравнению с группой контроля. Уровень биохимических и клинических маркеров наиболее изменен у женщин с симптомами и ПКЯ по сравнению с остальными группами. (1083—8)

СИНЕРГИЧНОЕ ВЛИЯНИЕ МЕЖДУ ФСГ И 1,1-ДИХЛОРО-2,2-БИС(Р-ХЛОРОФЕНИЛ)ЭТИЛЕНОМ НА АРОМАТАЗНУЮ АКТИВНОСТЬ ГРАНУЛЕЗНЫХ КЛЕТОК ЧЕЛОВЕКА*E. Younglai и соавт., Канада*

1,1-дихлоро-2,2-бис(р-хлорофенил)этилен (*p,p'*-*DDE*, *DDE*) является метаболитом ДДТ — гормонально-активного токсиканта, который обнаруживается в сыворотке и фолликулярной жидкости человека. Реакция гранулезных клеток на ФСГ зависела от базального уровня ароматазной активности, наивысшая степень активности проявлялась при низких уровнях ароматазной активности. Энзимная активность стимулировалась при дозе *DDE* 100 нг/мл. Синергичное влияние на ароматазную активность проявлялось при культивировании клеток с *DDE* и ФСГ. Сделан вывод, что *DDE* в количестве, присутствующем в фолликулярной жидкости, влияет на базальную и ФСГ-стимулируемую энзимную ароматазную активность гранулезных клеток. (1089—93)

МУТАЦИИ ТРАНСМЕМБРАННОГО РЕГУЛЯТОРА ГЕНА КИСТОЗНОГО ФИБРОЗА У ТУРЕЦКИХ МУЖЧИН С ДВУСТОРОННИМ ОТСУТСТВИЕМ СЕМЯВЫНОСЯЩЕГО ПРОТОКА*D. Dayangac и соавт., Германия*

Мутации трансмембранного регулятора гена кистозного фиброза (*CFTR*) могут вызывать двустороннее отсутствие семявыносящего протока (*СВАВД*) как первичную генитальную форму кистозного фиброза. Проведено обследование 51 турецкого мужчины с *СВАВД* на наличие мутации гена *CFTR*. Идентифицировано 27 различных мутаций в 72,5% обследованных аллелей. У $2/3$ пациентов мутации гена *CFTR* затрагивали обе хромосомы. Две преобладающие мутации, *IVS8-5T* и *D1152H*, затрагивают более $1/3$ аллелей. Впервые описано 5 новых мутаций. За одним исключением, у всех пациентов отмечено по крайней мере наличие одной мутации миссенс или сплайсинг типа. Сделан вывод, что хотя кистозный фиброз относительно редкая патология в Турции, мутации *CFTR* являются причиной большинства *СВАВД* у турецких мужчин. (1094—100)

**СРАВНЕНИЕ СУБЛИНГВАЛЬНОГО И ВАГИНАЛЬНОГО
ВВЕДЕНИЯ МИЗОПРОСТОЛА ДЛЯ ПОДГОТОВКИ ШЕЙКИ
МАТКИ К ХИРУРГИЧЕСКОМУ ПРЕРЫВАНИЮ
БЕРЕМЕННОСТИ В I ТРИМЕСТРЕ. РАНДОМИЗИРОВАННОЕ
ИССЛЕДОВАНИЕ**

O. Tang и соавт., Китай

В исследовании приняли участие 80 женщин со сроком беременности до 12 нед, принимавших 400 мг мизопростола сублингвально или вагинально за 3 ч перед проведением вакуум-аспирации. Сделан вывод, что как сублингвальный, так и вагинальный способ введения мизопростола эффективен для подготовки шейки матки к хирургическому прерыванию беременности, однако сублингвальный способ является более удобным для применения. (1101—4)

**МУЛЬТИЦЕНТРОВЫЕ РАНДОМИЗИРОВАННЫЕ
ИССЛЕДОВАНИЯ ВЫЖИДАТЕЛЬНОЙ ТАКТИКИ И ЭКО
У ЖЕНЩИН С ПРОХОДИМЫМИ ФАЛЛОПИЕВЫМИ
ТРУБАМИ**

E. Hughes и соавт., Канада

Шестидесяти восьми парам проведена первая попытка ЭКО, 71 пара в течение 3 мес оставалась без лечения. Частота родов составила 29% (у 20 из 68) и 1% (у 1 из 71) соответственно. Вероятность родов после ЭКО была в 20,9 раза выше по сравнению с выжидательной тактикой, наличие патологии спермы не снижало эту вероятность. (1105—9)

**ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ
ДИАТЕРМОКОАГУЛЯЦИИ ЯИЧНИКОВ И ИНДУКЦИИ
ГОНАДОТРОПИНАМИ У КЛОМИФЕНРЕЗИСТЕНТНЫХ
ПАЦИЕНТОК С СПКЯ**

C. Farquhar и соавт., Новая Зеландия

Отмечено, что стоимость затрат на рождение ребенка была на одну треть ниже в группе лапароскопической диатермокоагуляции по сравнению с группой, получавшей гонадотропины. Сделан вывод, что лапароскопическая диатермокоагуляция яичников у кломифенрезистентных пациенток с СПКЯ приводит к достоверному снижению прямых и непрямых затрат. (1110—5)

**СРАВНЕНИЕ ВАГИНАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ ГЕЛЯ
ЛИДОКАИНА И ПАРАЦЕРВИКАЛЬНОГО БЛОКА
ЛИДОКАИНОМ ДЛЯ ОБЕЗБОЛИВАНИЯ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ
ПУНКЦИИ ФОЛЛИКУЛОВ**

I. Tutton и соавт., Канада

Целью исследования явилось сравнение степени анальгезии вагинальным гелем лидокаина и парацервикальным блоком лидокаином. На фоне седации при пункции ооцитов дополнительно проводилась парацервикальная блокада лидокаином или вводился гель лидокаина. Степень болевых ощущений при введении вагинального геля лидокаина была ниже, однако при введении аспирационной иглы и аспирации фолликулов болевые ощущения были интенсивнее в группе вагинального геля лидокаина. Сделан вывод, что субъективная оценка боли была сильнее при использовании вагинального геля ли-

докаина по сравнению с лидокаиновым парацервикальным блоком. (1116—20)

**НАЛИЧИЕ АНТИТЕЛ IgG К CHLAMYDIA TRACHOMATIS
У МУЖЧИНЫ КОРРЕЛИРУЕТ СО СНИЖЕНИЕМ
ВЕРОЯТНОСТИ НАСТУПЛЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ У ПАР
С БЕСПЛОДИЕМ**

A. Idahl и соавт., Швеция

В исследовании включены 244 пары с бесплодием, у которых определяли наличие антител IgG к *C. trachomatis*. У IgG+ пар проводилось определение ДНК *C. trachomatis* методом ПЦР. Распространение IgG антител составило 24,2, 20,1 и 15,6% у бесплодных женщин, мужчин и группы контроля соответственно. Наличие ДНК *C. trachomatis* отмечено у 6,8% женщин и 7,1% мужчин. Наличие антител IgG *C. trachomatis* у женщин сочеталось с трубным фактором бесплодия (TFI). Снижение частоты наступления беременности наблюдалось у пар, в которых мужчина имел IgG+ вне зависимости от наличия TFI. У забеременевших женщин не отмечено различий в исходах беременности при наличии или отсутствии IgG. Сделан вывод, что наличие антител IgG *C. trachomatis* у мужчин в бесплодных парах коррелирует со снижением частоты наступления беременности и наличием антител IgG у женщин. (1121—6)

**ОКРАШИВАНИЕ СПЕРМАТОЗОИДОВ ЧЕЛОВЕКА
ФЛЮОРОХРОМ-МЕЧЕННЫМ ИНГИБИТОРОМ КАСПАЗЫ
ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ АКТИВИРОВАННЫХ КАСПАЗ:
КОРРЕЛЯЦИЯ С АПОПТОЗОМ И ПОКАЗАТЕЛЯМИ
СПЕРМОГРАММЫ**

C. Marchetti и соавт., Франция

Окрашивание сперматозоидов активированным каспазами флюорохромом помогает диагностировать сперматозоиды с наличием апоптоза. Представленный метод может помочь в оценке качества спермы перед программой ЭКО. (1127—34)

**МОГУТ ЛИ БИОЛОГИЧЕСКИЕ ИЛИ КЛИНИЧЕСКИЕ
ПАРАМЕТРЫ СЛУЖИТЬ МАРКЕРАМИ ПОЛУЧЕНИЯ
ТЕСТИКУЛЯРНОЙ СПЕРМЫ У МУЖЧИН С СИНДРОМОМ
КЛАЙНФЕЛЬТЕРА 47,XXY?**

V. Vermaeve и соавт., Бельгия

Отмечено, что, как и в общей популяции мужчин с необструктивной азооспермией, в настоящее время не существует ни одного клинического параметра, который мог бы являться маркером успешного получения тестикулярной спермы у мужчин с немозаичной формой синдрома Клайнфельтера. (1135—9)

**СНИЖЕНИЕ АКТИВАЦИИ ООЦИТОВ И ЧАСТОТЫ
ПЕРВОГО ДЕЛЕНИЯ В ПРОГРАММЕ ИКСИ
С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СПЕРМАТОЗОИДОВ СТЕРИЛЬНЫХ
МЫШЕЙ С ХРОМОСОМНЫМИ МУТАЦИЯМИ**

E. Vaart и соавт., Германия—Нидерланды

Хотя при контрольном исследовании тестикулярные и эпидидимальные сперматозоиды не различаются, при использовании тестикулярной спермы сам-

цов с олигоспермией Т/Т частота первого деления достоверно выше по сравнению с использованием эпидидимальной спермы. Консервация эпидидимальной спермы при олигоспермии может оказывать негативное влияние на формирование зиготы. (1140—7)

ВЛИЯНИЕ ОСМОТИЧЕСКОГО СТРЕССА НА ВЕРЕТЕНО ДЕЛЕНИЯ МЕТАФАЗЫ II ООЦИТОВ ЧЕЛОВЕКА И СВЯЗЬ С КРИОКОНСЕРВАЦИЕЙ

S. Mullen и соавт., США

Установлено, что осмоляльность достоверно влияет на морфологию веретена деления. Гипоосмотические условия 35, 75 и 150 мосмоль приводят к нарушению веретена деления у 100, 67 и 56% ооцитов соответственно, гиперосмотические условия 600, 1200 и 2400 мосмоль — у 44, 44 и 100% ооцитов. Сделан вывод, что нарушение осмоляльности среды приводит к нарушению формирования веретена деления у ооцитов человека на стадии МП. (1148—54)

ЧАСТОТА НАСТУПЛЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ ПЕРЕНОСЕ РАНО ДРОБЯЩИХСЯ И МЕДЛЕННО ДРОБЯЩИХСЯ ЭМБРИОНОВ

M.-L. Windt и соавт., Южная Африка

Показано, что раннее дробление эмбрионов коррелирует с их качеством. При получении быстро дробящихся эмбрионов их можно переносить в полость матки как транстубарно, так и трансцервикально. Медленно дробящиеся эмбрионы желателно переносить транстубарно. (1155—62)

БИОПСИЯ ПОЛЯРНОГО ТЕЛЬЦА И БЛАСТОМЕРА НЕ ОКАЗЫВАЕТ ВЛИЯНИЯ НА ЖИЗНЕСПОСОБНОСТЬ ЭМБРИОНОВ

M. Magli и соавт., Италия

В 113 циклах при проведении преимплантационной генетической диагностики в 19 циклах произведена биопсия полярного тельца, в 32 — полярного тельца и blastomera, в 62 — биопсия blastomera. Частота имплантации достоверно не различалась в группах и составила соответственно 15, 26 и 25%. Сделан вывод, что биопсия blastomera и полярного тельца не оказывает негативного влияния на жизнеспособность эмбриона, но может повысить достоверность диагностики анеуплоидий и единичных генных мутаций у пар с высоким риском генетической патологии. (1163—9)

ПРИСУТВИЕ мРНК ВИРУСА ГЕПАТИТА С (HCV) СВЯЗАНО С ИНТАКТНОЙ ОБОЛОЧКОЙ ООЦИТОВ У ИНФИЦИРОВАННЫХ ЖЕНЩИН В ПРОГРАММЕ ВРТ

A. Paraxanthos-Roche и соавт., Франция

Целью исследования явилось изучение чувствительности ооцитов человека у HCV мРНК-положительных женщин к контаминации HCV при проведении программ ВРТ. Проведен анализ ПЦР на наличие РНК HCV у 24 ооцитов через 48 ч после аспирации фолликулярной жидкости в 10 попытках ВТР (7 ЭКО и 3 ИКСИ). РНК HCV обнаружена у 17 (70,8%) из 24 ооцитов (6 из 7 после ИКСИ и 11 из 17 после ЭКО) и в 19 (95%) из 20 проб фолликулярной жидкости. Результаты данного исследования под-

нимают вопросы о безопасности проведения программ ВРТ у женщин с вирусией и наличием HCV. (1170—5)

ВЛИЯНИЕ ЕДИНИЧНОЙ ИНЪЕКЦИИ А-ГНРГ В ПЕРИОД ИМПЛАНТАЦИИ НА ЖИЗНЕСПОСОБНОСТЬ ЭМБРИОНА

J. Tesarik и соавт., Испания

В программе донации ооцитов ооциты от каждого донора ($n=138$) были разделены между двумя реципиентками, одной из реципиенток вводилась единичная доза а-ГНРГ (0,1 мг трипторелина) через 6 дней после ИКСИ, другая получала плацебо. В группе а-ГНРГ отмечена более высокая частота имплантации (36,9 и 25,1%), двоен (16,7 и 3,6%), родов двойней (13,8 и 2,2%) и родов (31,1 и 21,5%); частота прерывания беременности была сопоставима между группами. Сделан вывод, что а-ГНРГ влияет на жизнеспособность эмбрионов, вероятно, за счет прямого действия. (1176—80)

ДИНАМИКА ОБРАЗОВАНИЯ МИКРОТРУБОЧЕК ВЕРЕТЕНА ДЕЛЕНИЯ И ХРОМОСОМНЫЙ НАБОР КЛЕТОК, ПОЛУЧЕННЫХ ПРИ ГАПЛОИДИЗАЦИИ ЯДЕР СОМАТИЧЕСКИХ КЛЕТОК ЗРЕЛЫХ МЫШИНЫХ ООЦИТОВ, И ЖИЗНЕСПОСОБНОСТЬ ПОЛУЧЕННЫХ ЭМБРИОНОВ

S.-U. Chen и соавт., Тайвань

Кумулюсные клетки мышинных ооцитов вводились в ооциты метафазы II. Сразу после инъекции ядра кумулюсных клеток находились на стадии интерфазы без формирования веретена деления. Отмечена высокая частота хромосомных аномалий и низкая жизнеспособность у полученных полуклонированных эмбрионов. (1181—8)

ХРОМОСОМНЫЙ НАБОР И ЖИЗНЕСПОСОБНОСТЬ ИСКУССТВЕННЫХ МЫШИНЫХ ООЦИТОВ И ЗИГОТ

B. Heindryckx и соавт., Бельгия

Кумулюсные соматические клетки вводились в ядерные и безъядерные мышинные ооциты для получения искусственных зигот и ооцитов. Ожидаемый хромосомный набор обнаружен у 12% искусственных зигот и 15% искусственных ооцитов. Частота образования 2 blastomeres составила 90% для искусственных зигот и 37% для ооцитов после ЭКО и 53% после ИКСИ. Частота формирования blastocyst составила 15, 8 и 9% соответственно. (1189—94)

ЛАПАРОСКОПИЧЕСКАЯ САЛЬПИНГОТОМИЯ ПРИ ТРУБНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ: СРАВНЕНИЕ ЛИНЕЙНОЙ САЛЬПИНГОТОМИИ С И БЕЗ НАЛОЖЕНИЯ ШВА

A. Fujishita и соавт., Япония

Показано, что линейная лапароскопическая сальпинготомия является методом выбора для пациенток с трубной беременностью, планирующих повторную беременность; наложение шва не имеет преимущества при проведении сальпинготомии. (1195—200)

**СИНДРОМ МАЙЕРА-ФОН РОКИТАНСКОГО—
КЮСТЕРА—ХАУЗЕРА (MRKHS) В СОЧЕТАНИИ
С ДО СИХ ПОР НЕОПИСАННЫМ ВАРИАНТОМ
СИНДРОМА ХОЛТА—ОРАМА (HOS)
С АОРТОПУЛЬМОНАРНЫМ ОКНОМ**

U. Ulrich и соавт., Германия

Впервые описан случай ассоциации синдрома MRKHS в сочетании с уникальной формой HOS и аортопульмонарным окном у пациентки 24 лет из Турции. (1201—3)

**СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО СОЗДАНИЯ ЦЕРВИКО-
ЦЕРВИКАЛЬНОГО АНАСТОМОЗА У ПАЦИЕНТКИ
С ДИСГЕНЕЗИЕЙ ШЕЙКИ МАТКИ**

G. Grimbizis и соавт., Греция

Описан успешный случай создания цервико-цервикального анастомоза «конец в конец» у 15-летней пациентки с симметричным поперечным разрывом шейки. Сделан вывод, что при наличии функциональных и интактных сегментов шейки матки восстановление цервикального канала посредством создания анастомоза «конец в конец» является приемлемым и эффективным. (1204—10)

**ПРОСПЕКТИВНОЕ СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
ВЛИЯНИЯ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ ГЕПАРИНОВ
НА МИНЕРАЛЬНУЮ ПЛОТНОСТЬ КОСТНОЙ ТКАНИ
ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ**

A. Carlin и соавт., Великобритания

Установлено, что потеря минеральной плотности костной ткани во время беременности при длительном использовании низкомолекулярных гепаринов сопоставима с физиологической. (1211—4)

**ИЗУЧЕНИЕ АЛЛЕЛЕЙ *HLA-DR* И *HLA-DQ* У 588
ПАЦИЕНТОК И В КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЕ (562
ЖЕНЩИНЫ) ПОДТВЕРЖДАЕТ, ЧТО НАЛИЧИЕ АЛЛЕЛЯ *HLA-
DRB1*03* АССОЦИИРУЕТСЯ С ПРИВЫЧНЫМ
НЕВЫНАШИВАНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ**

C. Kruse и соавт., Дания

Установлена корреляция между носительством аллеля *HLA-DRB1*03* и привычным невынашиванием беременности. (1215—21)

**МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ ЭКСПРЕССИИ ИНДОЛЕАМИНА
2,3-ДИОКСИГЕНАЗЫ В ПРОЦЕССЕ ДЕЦИДУАЛЬНОЙ
ТРАНСФОРМАЦИИ ЭНДОМЕТРИЯ ЧЕЛОВЕКА**

Y. Kudo и соавт., Япония

Показано, что независимо от супрессии прогестероном экспрессия индолеамина 2,3-диоксигеназы (фермента, предотвращающего иммунологическое отторжение эмбриона) в стромальных клетках эндометрия может увеличиваться при децидуальной трансформации в результате стимулирующего влияния интерферона- γ , секретируемого при лейкоцитарной инфильтрации. (1222—30)

**ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ПОЛНОГО ПУЗЫРНОГО
ЗАНОСА ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ ДИХОРИОНИЧЕСКОЙ
ДВОЙНЕЙ: СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ**

L. Bovicelli и соавт., Италия

Описан второй в мире случай возникновения полного пузырного заноса при беременности дихорионической двойней. Диагноз был установлен в 10 нед беременности при ультразвуковом исследовании и биопсии хориона. Несмотря на гибель одного плода в 31 нед гестации в результате кровотечения, второй плод удалось сохранить в удовлетворительном состоянии. Сделан вывод, что при наличии двойни и полного пузырного заноса возможно сохранение беременности без риска для матери. (1231—4)



— Я приглашаю сниматься вас в моей новой кинокартине.
Через год обещаю «Оскара».
— А если будет девочка?

HUMAN REPRODUCTION 2004; 19: 6

Перевод Т. Чечуровой

ЧТО ЯВЛЯЕТСЯ НАИБОЛЕЕ ПОДХОДЯЩИМ СТАНДАРТОМ УСПЕХА ВРТ? ДЕЙСТВИТЕЛЬНО ЛИ ЧАСТОТА РОЖДЕНИЯ ЖИВОГО ДОНОШЕННОГО РЕБЕНКА В ИСХОДЕ ОДНОПЛОДНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ ЯВЛЯЕТСЯ ЛУЧШИМ ПОКАЗАТЕЛЕМ?*G. Griesinger и соавт., Германия*

Статистические отчеты из национальных регистров по результатам программ ВРТ должны представлять результаты лечения из расчета рождения живого ребенка на начатый цикл стимуляции овуляции, поскольку это дает наиболее точную информацию как для пациентов, так и для врачей. Пересчет результатов ВРТ на одноплодные беременности и частоту рождения живого ребенка может вызвать глобальные изменения в отношении к избирательному переносу одного эмбриона в дополнение к другим навязанным легальным ограничениям. (1239—41)

БАНК ТКАНИ ЯИЧНИКОВ ДЛЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ. УМЕНЬШЕНИЕ ПОСТТРАНСПЛАНТАЦИОННОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ: ЗАМОРАЖИВАНИЕ И ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ИНТАКТНОГО ЯИЧНИКА*M. Bedaiwy, T. Falcone, США*

Криоконсервация интактного яичника с его сосудистой ножкой может служить возможной альтернативой использующихся в настоящее время методик. Следует поощрять исследования в области развития технологий криоконсервации целых органов, а также хирургических техник аутоперитонеальной трансплантации яичника с его сосудистой ножкой. (1242—4)

КЛИНИЧЕСКАЯ АНДРОЛОГИЯ — ВСЕ ЕЩЕ БОЛЬШАЯ ПРОБЛЕМА В ЛЕЧЕНИИ БЕСПЛОДИЯ*A. Jequier, Западная Австралия*

Проблемами бесплодия у мужчин в настоящее время, по-видимому, занимаются главным образом гинекологи, которые часто не имеют подготовки по андрологии, высказаны предположения, как можно исправить данную ситуацию. Необходима специальная подготовка гинекологов, участвующих в лечении бесплодия у мужчин, и для этих целей необходимо создать обучающие курсы по клинической андрологии. (1245—9)

ДОКАЗАТЕЛЬСТВА ПОВЫШЕННОЙ ПРОТЕОЛИТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ В ТКАНИ ЭУТОПИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИЯ У ЖЕНЩИН С ЭНДОМЕТРИОЗОМ И УЧАСТИЯ МАТРИКСНОЙ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ-9 (ММП-9)*T. Collette и соавт., Канада*

Выявлены повышенная протеолитическая активность ($p < 0,01$) и повышенная секреция ММП-9 (в

культуральной среде; $p < 0,05$) в эутопическом эндометрии у женщин с эндометриозом по сравнению со здоровыми женщинами. Не найдено достоверных различий в секреции ММП-2 у женщин с эндометриозом и без него. Тем не менее были найдены достоверные различия в уровне тканевого ингибитора металлопротеиназы (ТИМП-1), известного ингибитора ММП-9 ($p < 0,05$). Эндометриозассоциированное увеличение протеолитической активности и нарушение баланса секреции ММП-9 и ТИМП-1, выявленные в культуральной среде ткани эндометрия, могут отражать повышенную способность этой ткани *in vivo* нарушать экстрацеллюлярный матрикс во многих тканях, способствуя таким образом ее эктопической имплантации и развитию. (1257—64)

ИСТОЧНИК И РОЛЬ ОТЛОЖЕНИЙ ЖЕЛЕЗА В ЭНДОМЕТРИОИДНЫХ ГЕТЕРОТОПИЯХ, ИНДУЦИРОВАННЫХ У МЫШЕЙ*A. Van Langendonck и соавт., Бельгия*

Эндометриоз был индуцирован у 57 мышей путем интраперитонеального введения нефракционированного менструального отделяемого, фрагментов эндометрия и сыворотки, фрагментов эндометрия и эритроцитов или только фракции клеток эндометрия. Оценивали количество гетеротопий, гистологию, пролиферативную активность и отложения железа в гетеротопиях. Установлено, что источником конгломератов железа, обычно обнаруживаемых в строме эндометриоидных гетеротопий, служат эритроциты, присутствующие в менструальном отделяемом. Это может быть одним из факторов, запускающих окислительное повреждение и хроническое воспаление. (1265—71)

ОТМЕНА ПРОГЕСТЕРОНА ВЫЗЫВАЕТ ВЫСВОБОЖДЕНИЕ ЭНДОТЕЛИНА ИЗ КУЛЬТИВИРУЕМЫХ КЛЕТОК ЭНДОТЕЛИЯ МИКРОСОСУДОВ МАТКИ ЧЕЛОВЕКА*M. Edlund, E. Andersson, G. Fried, Швеция*

Эндотелиальные клетки из пупочного канатика человека (ЭКПКЧ) и из малых артерий матки человека (ЭКМАМ) культивировали в условиях, похожих на таковые в гормональном цикле женщины с отменой прогестерона. Обнаружено, что после постепенного нарастания прогестерона и его последующей отмены повышена продукция рецепторов тромбина и высвобождение эндотелина в ЭКМАМ по сравнению с таковыми в ЭКПКЧ. Высвобождение эндотелина в ответ на отмену прогестерона в ЭКМАМ может объяснить вазоконстрикцию в спиральных артериях матки во время менструации у женщины. (1272—80)

ВОЗДЕЙСТВИЕ *IN VITRO* ДИОКСИДА УГЛЕРОДА ВЫЗЫВАЕТ ОКСИДАТИВНЫЙ СТРЕСС В МЕЗОТЕЛИАЛЬНЫХ КЛЕТКАХ БРЮШИНЫ

A. Bentes de Souza и соавт., Гон-Конг

На мезотелиальные клетки воздействовали: 1) 100% CO_2 в течение 4 ч; 2) 100% гелием в течение 4 ч; 3) 100% CO_2 в течение 24 ч; 4) стандартные условия (контроль). После воздействия газа клетки помещали в стандартные условия, затем забирали на исследование — сразу, через 1 и 3 ч. Воздействие CO_2 снижает *pH* культуральной среды, а воздействие гелия — повышает. Уровень 8-изо-простагландина F_2 (маркера оксидативного стресса) был достоверно выше во всех группах по сравнению с контрольной. Уровень 8-изо-простагландина F_2 после 4-часового воздействия CO_2 был достоверно ниже, чем после 24-часового воздействия CO_2 — при взятии на исследование через 1 ч, и ниже, чем после воздействия гелия — при взятии на исследование в каждой из трех точек времени. Воздействие как CO_2 , так и гелия вызывает оксидативный стресс в мезотелиальных клетках. Гипоксия — реоксигенация могут играть роль в этом процессе. (1281—6)

ВОССТАНОВЛЕНИЕ ФЕРТИЛЬНОСТИ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕРМИНАТИВНОЙ ТКАНИ КРОЛЬЧИХАМ ПОСЛЕ РАДИОТЕРАПИИ

C. Almodin и соавт., Бразилия

Десять многоплодных крольчих рандомизированно разделили на две равные группы: 1-я — контроль и 2-я — трансплантат. У всех крольчих провели правостороннюю овариэктомию и криоконсервацию герминативной ткани, после чего стерилизовали оставшийся левый яичник путем воздействия радиотерапии. Позже крольчихам 2-й группы в облученный левый яичник имплантировали замороженную герминативную ткань из правого яичника, свободно распредела маленькие кусочки ткани интракортикально (процедуру назвали «интракортикальное засеивание герминативной ткани»). Все крольчихи 2-й группы зачали после спонтанного спаривания в течение 6 мес после трансплантации, тогда как ни одна крольчиха 1-й группы не зачала в течение 11 мес. Данное исследование предполагает, что фертильность может быть восстановлена у крольчих путем пересадки кортикальной ткани в облученный ранее яичник. Остается определить возможность клинического применения этого метода. (1287—93)

АНТАГОНИСТ ГнРГ ЦЕТРОРЕЛИКС СНИЖАЕТ ИНДУЦИРОВАННУЮ ЦИКЛОФОСФАМИДОМ (ЦФ) ДЕСТРУКЦИЮ ФОЛЛИКУЛОВ ЯИЧНИКА У МЫШЕЙ

D. Meirou и соавт., Израиль

В двух группах мышам вводили 50 и 75 мг/кг ЦФ. В каждой группе половине мышей ежедневно вводили цетрореликс начиная за 9 дней до и продолжая 7 дней после введения ЦФ. Яичники, подвергшиеся воздействию ЦФ, содержали достоверно меньше примордиальных фолликулов (ПМФ), чем в контрольной группе ($p < 0,01$). В каждой группе введение цетрореликса приводило к достоверно большему количеству ПМФ. Взаимоотношение между эффектом цетрореликса и различными дозами ЦФ не достигло достоверных раз-

личий. Использование различных субстерилизующих доз ЦФ предполагает, что степень защиты, достигаемая с помощью антагониста, дозозависима и уменьшается с увеличением дозы ЦФ. Результаты данного исследования позволяют предположить возможный сходный благоприятный эффект у женщин, подвергшихся химиотерапии, а также объяснить расхождения в результатах существующих клинических исследований и указать возможные пути защиты яичников с помощью агонистов ГнРГ. Для подтверждения этих результатов необходимы дальнейшие исследования и клинические наблюдения. (1294—9)

ТРАНСГЕННЫЕ МЫШИ В КАЧЕСТВЕ МОДЕЛИ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ РЕГУЛЯЦИИ ЭКСПРЕССИИ ТРАНСФЕРРИНА ЧЕЛОВЕКА В КЛЕТКАХ СЕРТОЛИ

C. Lcureuil и соавт., Франция

Исследование гена трансферрина человека (Тфч) у трансгенных мышей показало тканеспецифический рисунок экспрессии, который имитирует рисунок, наблюдаемый у человека. В культуре клеток Сертоли ФСГ, инсулин, ретинол или фактор некроза опухоли- α (ФНО- α) стимулировали секрецию Тфч, тогда как один тестостерон не давал такого эффекта. Сочетание ФСГ, инсулина, ретинола и тестостерона или сочетание ФНО- α и ретинола стимулирует секрецию Тфч, но аддитивного эффекта не обнаружено. Трансгенные мыши могут служить полезной моделью для оценки нормальной регуляции гена человека. (1300—7)

ДОЛГОСРОЧНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ВВЕДЕНИЯ АГОНИСТА ГнРГ И РАЛОКСИФЕНА У ЖЕНЩИН С ЛЕЙОМИОМОЙ МАТКИ

S. Palomba и соавт., Италия

Женщинам (50) в менопаузе с лейомиомой матки назначали депо лейпролид ацетата в дозе 3,75 мг в течение 28 дней и ралоксифен гидрохлорид 60 мг/сут 18 циклов. За время исследования не обнаружено достоверных изменений минеральной плотности костной ткани или маркеров костного метаболизма. Выявлено достоверное уменьшение размеров матки, лейомиомы и не относящихся к лейомиоме тканей по сравнению с исходными уже через 6 мес. При продолжении лечения при последующих визитах достоверных изменений не выявлено. Не отмечено достоверных изменений липидного и глюкозного профиля. Женщины хорошо переносили терапию. Прорывные кровотечения (16%, у 8 из 50) были только из-за нарушений приема препарата. Введение агониста ГнРГ и ралоксифена является эффективной и безопасной терапией для женщин в менопаузе с лейомиомой матки. (1308—14)

ТЕРАПИЯ МЕТФОРМИНОМ ПЕРЕД ПРОВЕДЕНИЕМ ЭКО/ИКСИ У ЖЕНЩИН С СПКЯ; ПРОСПЕКТИВНОЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ДВОЙНОЕ СЛЕПОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

S. Kjtrd, V. von Dring и S. Carlsen, Норвегия

Проведена рандомизация 73 женщин с СПКЯ на две группы — с нормальной массой тела и избыточ-

ной. Все пациентки получали минимум в течение 16 нед метформин (1000 мг) или плацебо, заканчивая в день введения чХГ. Не выявлено различий по длительности стимуляции ФСГ и уровню эстрадиола в день введения чХГ между женщинами в группе метформина и в контрольной. Число ооцитов, частота оплодотворения, качество эмбрионов, частота наступления беременности и клинической беременности были одинаковыми. Тем не менее в подгруппе женщин с нормальной массой тела частота наступления беременности после ЭКО была 0,71 и 1,23 ($p=0,04$), частота наступления клинической беременности после ЭКО была 0,67 и 0,33 ($p=0,06$) в группе метформина и в контрольной соответственно. Общая частота наступления клинической беременности была равна 0,51 и 0,44 в группе метформина и в контрольной соответственно. Терапия метформином перед традиционным ЭКО/ИКСИ у женщин с СПКЯ не улучшает клинической картины или результатов стимуляции. Тем не менее у женщин с СПКЯ с нормальной массой тела подготовительная терапия метформином способствует повышению частоты наступления беременности. Необходимы дальнейшие исследования в подгруппах женщин с СПКЯ. (1315—22)

РОСТ, МАССА ТЕЛА И МОТОРНО-СОЦИАЛЬНОЕ РАЗВИТИЕ В ТЕЧЕНИЕ ПЕРВЫХ 18 МЕС ЖИЗНИ У 126 ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ ОТ 109 МАТЕРЕЙ (122 БЕРЕМЕННОСТИ) С СПКЯ, ЗАБЕРЕМЕНЕВШИХ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ МЕТФОРМИНОМ И ПРОДОЛЖИВШИХ ЕГО ПРИЕМ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ (1,5—2,55 МГ/СУТ)

C. Glueck и соавт., США

Частота рождения доношенного ребенка (37 нед) у женщин с СПКЯ составила 80% (102 из 126), в контроле — 81,7% (206 из 252; $p=0,7$). Дефекты развития были у 2 (1,6%) детей. Частота гестационного сахарного диабета (ГСД) у женщин с СПКЯ составила 7,6% (9 из 106), в контроле — 15,9% (40 из 251; $p=0,027$). Частота преэклампсии при СПКЯ составила 4,1% против 3,6% в контроле ($p=0,8$). Длина и масса тела 52 новорожденных мужского пола не отличались от таковых в контроле ($p>0,05$), а 74 новорожденных женского пола имели меньшую длину ($48,9\pm 5,4$ см против $50,6\pm 2,7$ см; $p=0,006$) и массу тела ($3,09\pm 0,85$ кг против $3,29\pm 0,52$ кг; $p=0,04$) по сравнению с контролем. В возрасте 3, 6, 9, 12 и 18 мес по 100% шкале моторно-социального развития величины составили ($\pm SD$): 95 ± 13 , 98 ± 8 , 95 ± 10 , 97 ± 8 и $94\pm 16\%$. Метформин снижает частоту развития ГСД, не является тератогенным и не оказывает неблагоприятного влияния на рост, массу тела, физическое и моторно-социальное развитие в первые 18 мес жизни. (1323—30)

ВОЗДЕЙСТВИЕ ПЕСТИЦИДОВ НА МУЖЧИН-ФЕРМЕРОВ И ВЫНАШИВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТЕЙ, ПОЛУЧЕННЫХ С ПОМОЩЬЮ ОПЛОДОТВОРЕНИЯ *IN VITRO*

N. Hjollund и соавт., Дания

Использован регистр ЭКО Дании с 1993 г. Опросники разосланы 5879 женщинам (ответили 68,2%). Партнерам, подвергавшимся воздействию пестицидов и замедлителей роста, также были разосланы спе-

циальные опросники (128 мужчин, ответили 81,3%). Частота беременностей, завершившихся спонтанными выкидышами до 28 нед, составила 19,7% (66 беременностей), 19,7% (61), 21,3% (47) и 22,2% (18) при беременностях от мужчин, подвергающихся воздействию гербицидов, фунгицидов, пестицидов и замедлителей роста соответственно. В референтной группе из 2925 беременностей частота выкидышей составила 28,4%, различия статистически недостоверны. Не обнаружено повышенного риска спонтанного выкидыша у женщин после ЭКО, обусловленного воздействием на мужчин пестицидов и замедлителей роста, применяемых в сельском хозяйстве. Воздействие потенциально вредных пестицидов в Дании сравнительно мало, поэтому найденная закономерность распространяется только на страны со сходными стандартами защиты. (1331—7)

ЭКСПРЕССИЯ *POU5F1* (ОСТ-3/4) ВО ВРЕМЯ РАЗВИТИЯ В НОРМАЛЬНЫХ И ДИСГЕНЕТИЧНЫХ ГОНАДАХ ЧЕЛОВЕКА

E. Rajpert-De Meyts и соавт., Дания — Германия

С целью определить, насколько долго фетальные зародышевые клетки остаются плюрипотентными, что может быть связано с их способностью трансформироваться в гистологически различные опухоли, исследовали экспрессию ОСТ-3/4 (*POU5F1*), транскрипционного фактора, необходимого для поддержания тотипотентности эмбриональных стволовых клеток. Экспрессия ОСТ-3/4 в онтогенезе была изучена в 74 образцах нормальных гонад человека во время развития и в 58 образцах гонад при синдроме тестикулярной дисгенезии, включая нарушения половой дифференцировки и злокачественные изменения. Экспрессия ОСТ-3/4 была обнаружена в примордиальных зародышевых клетках во время миграции в половые валики и в индифферентных гонадах. Экспрессия ОСТ-3/4 в яичках снижается постепенно до 20 нед гестации, затем более быстро, но отмечается в немногих клетках до 3—4 мес постнатального развития, что соответствует окончательной дифференцировке гоноцитов в инфантильные сперматогонии. Впоследствии ОСТ-3/4 не определяется в нормальных яичках. В яичниках ОСТ-3/4 экспрессировал в примордиальных оогониях, но экспрессия снижалась в ооцитах, формирующихся в первичных фолликулах. Рисунок экспрессии был гетерогенным в дисгенетичных и интерсексуальных гонадах, с ОСТ-3/4-позитивными гоноцитами, определяемыми в этих образцах до возраста 14 мес. Явная неопластическая гонадобластома и карцинома *in situ* (*CIS*) экспрессировали много ОСТ-3/4 независимо от возраста. В яичнике человека ОСТ-3/4 «молчит» в начале профазы первого мейотического деления, тогда как в яичках подавление ОСТ-3/4 является постепенным процессом, связанным с дифференцировкой гоноцитов. Нормальный рисунок экспрессии нарушен в дисгенетичных гонадах, особенно в редких случаях интерсексуального развития, таким образом увеличивается риск злокачественной трансформации. Высокое содержание ОСТ-3/4 в клетках *CIS* согласуется с их ранним фетальным происхождением и плюрипотентностью. (1338—44)

**ИССЛЕДОВАНИЕ СПЕРМАТОЗОИДОВ МЕТОДОМ FISH
У 7 МУЖЧИН НОСИТЕЛЕЙ РОБЕРТСОНОВСКИХ
ТРАНСЛОКАЦИЙ t(13;14)(q10;q10)**

E. Anton и соавт., Испания (1345–51)

**ПОСТКОИТАЛЬНОЕ ВВЕДЕНИЕ ЛЕВОНОРГЕСТРЕЛА (ЛНГ)
НЕ ВЛИЯЕТ НА ПРОЦЕССЫ, ПРОИСХОДЯЩИЕ ПОСЛЕ
ОПЛОДОТВОРЕНИЯ, У ОБЕЗЬЯН НОВОГО МИРА *CEBUS
APELLA***

M. Ortiz и соавт., Чили

Определяли влияние введения ЛНГ перед овуляцией и после оплодотворения на овуляцию и оплодотворение соответственно у обезьян *Cebus apella*. У обезьян *Cebus apella* ЛНГ может ингибировать или задерживать овуляцию, но после того как оплодотворение произошло, не может предотвратить наступление беременности. Данные факты не поддерживают гипотезу, что экстренная контрацепция с помощью ЛНГ предотвращает наступление беременности путем воздействия на процессы после оплодотворения. (1352–6)

**УРОВЕНЬ ИНТЕРФЕРОНА- И РАСТВОРИМОГО РЕЦЕПТОРА
ИНТЕРЛЕЙКИНА-2 В ПЛАЗМЕ КРОВИ МАТЕРИ
ПРЕДСКАЗЫВАЕТ ИСХОД БЕРЕМЕННОСТИ РАННЕГО СРОКА
ПОСЛЕ ЭКО**

S. Fasouliotis и соавт., США

Известно, что уровень растворимого рецептора интерлейкина-2 (рР ИЛ-2), фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) и интерферона- α (ИФН- α) связан с невынашиванием беременности. В настоящем исследовании оценивали прогностическое значение этих цитокинов для исходов беременностей ранних сроков после ЭКО. В исследование были включены 159 пациенток после ЭКО с биохимической беременностью ($n=23$), невынашиванием беременности в I триместре ($n=19$) или нормальными родами в срок ($n=117$). В плазме крови, взятой в день первого положительного теста на беременность через 11 дней после переноса 3-дневных эмбрионов, анализировали содержание рР ИЛ-2, ФНО- α и ИФН- α . Уровень рР ИЛ-2 был достоверно выше у пациенток с невынашиванием беременности ранних сроков по сравнению с таковыми у пациенток с нормальными родами, уровень рР ИЛ-2 >1000 пг/мл предсказывал неблагоприятный исход беременности. ИФН-позитивные пациентки имели в 2 раза больший риск неблагоприятного исхода беременности, чем ИФН-негативные, включая достоверно более низкую частоту имплантации. Не выявлено различий в исходах беременностей в зависимости от уровня в плазме крови или определяемого наличия ФНО- α . Не выявлено различий в уровне всех этих цитокинов в зависимости от этиологии бесплодия у пациентки. Повышенный уровень рР ИЛ-2 и ИФН- α в плазме крови матери на 11-й день после переноса эмбриона связан с неблагоприятным исходом беременности после ЭКО. (1357–63)

**СЕЛЕКТИВНЫЙ ПЕРЕНОС ОДНОГО ЭМБРИОНА (сПОЭ)
НА 2-Й ДЕНЬ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: ЛУЧШИЕ
РЕЗУЛЬТАТЫ В ЦИКЛАХ ИКСИ**

H. Martikainen и соавт., Финляндия

За период с 2000 по 2002 г. в Центре репродукции Oulu проведен 1271 перенос, в том числе 468 сПОЭ

(39% от всех переносов). В 308 циклах сПОЭ эмбрион высокого качества был перенесен на 2-й день, а остальные эмбрионы заморожены. В 87 (28%) циклах сПОЭ было проведено ИКСИ. Общая частота наступления клинической беременности (НКБ) на перенос составила 34,7% в циклах сПОЭ. В циклах ИКСИ сПОЭ частота НКБ была достоверно выше, чем в соответствующих циклах ЭКО (50,6% против 28,5%; $p<0,001$). Кумулятивная частота наступления беременности на пациентку после переноса свежих и замороженных эмбрионов была также достоверно выше после ИКСИ (71,2% против 53,4%; $p<0,01$). В ежедневной клинической практике может быть достигнута высокая кумулятивная частота наступления беременности на пункцию ооцитов после сПОЭ. Частота имплантации свежих эмбрионов высокого качества в циклах ИКСИ была достоверно выше, чем в циклах ЭКО, возможно, благодаря более успешной селекции эмбриона для переноса на 2-й день после ИКСИ. Полученные данные позволяют предполагать, что качество эмбрионов более важно для результата, чем возраст женщины. (1364–6)

**ОБЕЗБОЛИВАНИЕ ВО ВРЕМЯ ПУНКЦИИ ООЦИТОВ (ПО)
С ПОМОЩЬЮ НОВОЙ МЕТОДИКИ КРАТКОСРОЧНОЙ
ЭЛЕКТРОАКУПНКТУРЫ (ЭА) — АЛЬТЕРНАТИВА
ОБЫЧНЫМ МЕТОДАМ АНАЛГЕЗИИ**

P. Humaidan, E. Stener-Victorin, Дания — Швеция

Проведена рандомизация на 2 группы 200 пациенток, которым проводили обезболивание во время ПО с помощью ЭА в комбинации с парацервикальной блокадой (ПЦБ; $n=100$) или с помощью обычной медикаментозной аналгезии (ОМА) в комбинации с ПЦБ ($n=100$). Для оценки боли и тревожности до, во время и после ПО использовали визуальную аналоговую шкалу (ВАШ). Не отмечено различий по ВАШ между группами до процедуры. Сразу после ПО в группе ЭА отмечен достоверно больший средний и максимальный показатель боли и «боли сейчас» по сравнению с группой ОМА. Через 30 мин после ПО и далее не выявлено достоверных различий между группами по абдоминальной боли. Не обнаружено различий в параметрах клинических результатов. Выявленные достоверные различия между группами ЭА и ОМА по интенсивности боли во время ПО, возможно, объяснимы тем, что в группе ОМА была проведена премедикация по плану исследования. Несмотря на различия в оценке боли сразу после операции, ЭА, проводимая за несколько минут до ПО, является хорошей альтернативой ОМА. Процедура хорошо переносима пациентками, время госпитализации меньше и ниже стоимость. (1367–72)

**ДОЛЖЕН ЛИ ПОСТКОИТАЛЬНЫЙ ТЕСТ (ПКТ) БЫТЬ
ЧАСТЬЮ РУТИННОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ В КЛИНИКЕ
БЕСПЛОДИЯ?**

J. W. van der Steeg и соавт., Нидерланды

Использовали базу данных пациентов с 1985 по 1993 г. В исследование были включены только пары с овуляторными менструальными циклами. Данные включали анамнез, анализ спермы и ПКТ. Использо-

вали логический регрессионный анализ для оценки возможности этих факторов предсказать результат ПКТ (модель ПКТ). Также оценили роль ПКТ в прогнозировании наступления беременности без лечения (модель беременности). Анамнез и анализ спермы могут предсказать результат ПКТ у 50% пар со сниженной фертильностью и регулярным менструальным циклом, не компрометируя его возможность прогнозировать наступление беременности. (1373—9)

РОЛЬ ТЕСТИРОВАНИЯ НА НАЛИЧИЕ РОДОСПЕЦИФИЧЕСКИХ И ВИДОСПЕЦИФИЧЕСКИХ АНТИХЛАМИДИЙНЫХ АНТИТЕЛ (АТ) IgG ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПАТОЛОГИИ МАТОЧНЫХ ТРУБ (ПМТ) У ЖЕНЩИН СО СНИЖЕННОЙ ФЕРТИЛЬНОСТЬЮ

J. den Hartog и соавт., Нидерланды

У 313 женщин со сниженной фертильностью проведено тестирование на наличие видоспецифических АТ к *C. trachomatis*, *C. pneumoniae* и *C. psittaci* и родоспецифических АТ к липополисахариду (ЛПС) хламидий в плазме крови. В исследование были включены пациентки, которым была проведена лапароскопия с целью оценки состояния маточных труб. Только наличие АТ к *C. trachomatis* являлось независимым прогностическим признаком патологии маточных труб в дистальных отделах (ДПМТ). Прогностическое значение тестирования на АТ к *C. trachomatis* в отношении ДПМТ не улучшалось при дополнительном тестировании на АТ к *C. pneumoniae* или анти-ЛПС АТ. Роль *C. psittaci* не была нами оценена из-за отсутствия *C. psittaci*-позитивных женщин в нашей когорте. Несмотря на большое межвидовое сходство, *C. pneumoniae* не участвует в развитии ДПМТ. Анти-ЛПС АТ, которые рассматривали как маркер продолжающейся инфекции, не выявляли *C. trachomatis*-позитивных женщин со сниженной фертильностью и повышенным риском развития ДПМТ. Высокая частота анти-ЛПС АТ у *C. trachomatis*-позитивных женщин со сниженной фертильностью может говорить о том, что *C. trachomatis* остается более активной в верхних отделах генитального тракта, чем предполагают в настоящее время. (1380—4)

АЛГОРИТМ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ ВРТ

S. Lewis и соавт., Великобритания

Определяли зависимость между делециями митохондриальной ДНК (мтДНК), фрагментацией ядерной ДНК (ядДНК) в тестикулярных и эякулированных сперматозоидах и частотой оплодотворения и наступления беременности после ИКСИ. Для проведения ИКСИ сперматозоиды из эякулята были взяты у 77 мужчин, из тестикул — у 28 мужчин с обструктивной азооспермией. Среди достигших беременности с использованием тестикулярных или эякулированных сперматозоидов отмечено меньше делеций мтДНК и меньше фрагментаций яДНК в сперматозоидах. Выявлена обратно пропорциональная взаимосвязь наступления беременности и количества делеций мтДНК, размера и фрагментации яДНК как для тестикулярных, так и для эякулированных сперматозоидов. Не обнаружено связи с частотой оплодотворения. Таким

образом, представлен алгоритм прогноза беременности, основанный на качестве яДНК и мтДНК сперматозоидов. В сперматозоидах как из тестикул, так и из эякулята делеции мтДНК и фрагментация яДНК тесно связаны с наступлением беременности после ИКСИ. (1385—94)

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТРУКТУРНЫХ И КОЛИЧЕСТВЕННЫХ АНОМАЛИЙ ХРОМОСОМ С ПОМОЩЬЮ АНАЛИЗА АСМ-FISH В СПЕРМАТОЗОИДАХ БЕСПЛОДНЫХ ПАЦИЕНТОВ С ОЛИГОЗОСПЕРМИЕЙ

T. Schmid и соавт., Великобритания — США — Германия

Анализировали три региона хромосомы 1 с целью выявления сперматозоидов человека, несущих количественные аномалии хромосом и две категории структурных aberrаций: дупликации и делеции *1pter* и *1cen*, и повреждения хромосом в регионе *1cen—1q12*. Обнаружена достоверно большая средняя частота встречаемости сперматозоидов с дупликациями и делециями у бесплодных пациентов по сравнению с таковой у здоровых мужчин. Также отмечен достоверно более высокий уровень повреждений в регионе *1cen—1q12*. Не найдено доказательств увеличения частоты дисомии хромосомы 1 или диплоидии. Представленные данные выявили, что олигозооспермия связана со структурными аномалиями хромосом, и это предполагает, что мужчины с олигозооспермией несут большой груз передаваемых поврежденных хромосом. Это увеличивает возможность повышенного уровня передаваемых хромосомных дефектов после лечения методом ИКСИ. (1395—400)

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПАРАМЕТРОВ СТРУКТУРНОГО АНАЛИЗА ХРОМАТИНА СПЕРМАТОЗОИДОВ (САХС) ДЛЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ВНУТРИМАТОЧНОЙ ИНСЕМИНАЦИИ (ВМИ), ЭКО И ИКСИ

M. Bungum и соавт., Дания — Италия — Швеция

В исследование были включены 306 пар, которым применили ВРТ (ВМИ — у 131, ЭКО — у 109 и ИКСИ — у 66). Результаты САХС включали индекс фрагментации ДНК (ИФД) и интенсивно окрашиваемые ДНК (ИОД) фракции клеток. Оценивали частоту наступления биохимической беременности, клинической беременности и родов. При ВМИ частота наступления беременности и родов была достоверно выше в группе с ИФД 27% и ИОД 10%, чем у пациентов с ИФД >27% или ИОД >10%. Не найдено статистически достоверных различий в результатах после ЭКО по сравнению с ИКСИ в группе с ИФД 27%. В группе с ИФД >27%, тем не менее, результаты после ИКСИ были достоверно лучше, чем после ЭКО. САХС — полезный метод для прогнозирования результатов ВРТ. (1401—8)

ДОНОШЕННЫЕ БЕРЕМЕННОСТИ ПОСЛЕ ИКСИ, ПОЛУЧЕННЫЕ НЕСМОТРИ НА ВЫСОКИЕ УРОВНИ ПОВРЕЖДЕНИЙ ХРОМАТИНА СПЕРМАТОЗОИДОВ

L. Gandini и соавт., Италия

Ранее было доложено о том, что с помощью структурного анализа хроматина сперматозоидов

(САХС) определен порог для негативного результата ВРТ: индекс фрагментации ДНК сперматозоидов (ИФД) >30%. В данном проспективном клиническом исследовании обследованы 34 бесплодных мужчины, чьим женам было проведено ЭКО или ИКСИ. Сперматозоиды для анализа и для ВРТ были взяты из одной и той же порции эякулята. Частота оплодотворения, качество эмбрионов и частота наступления беременности коррелировали с параметрами САХС, ИФД и интенсивно окрашиваемыми ДНК (ИОД) клеток. Не выявлено различий в параметрах САХС между пациентами, у которых получена беременность, и теми, у которых беременность не наступила, как после ЭКО, так и после ИКСИ. Беременности и нормальные роды были даже у пациентов с высоким ИФД. Все еще остаются противоречия, способны ли используемые в настоящее время аналитические методики определить уровень повреждения сперматозоидов. Следует провести обширные исследования в различных клиниках, чтобы оценить влияние повреждений ДНК сперматозоидов на результаты ВРТ. (1409—17)

ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ И ПОЛИМОРФИЗМА РЕЦЕПТОРА АНДРОГЕНОВ НА КОНЦЕНТРАЦИЮ СПЕРМАТОЗОИДОВ У МУЖЧИН, ЛЕЧЕННЫХ ПО ПОВОДУ ГЕРМИНОГЕННОГО РАКА ЯИЧЕК (РЯ): ДЛИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

J. Eberhard и соавт., Швеция

У 112 пациентов с раком яичек были взяты образцы спермы: сразу после орхидэктомии или через 6, 12, 24, 36 и 60 мес после терапии. Также проанализировали длину повторов *CAG* и *GGN* в ДНК лейкоцитов, модулирующую функцию рецептора андрогенов (РА). Не найдено достоверного снижения концентрации сперматозоидов у мужчин после 1—2 циклов адъювантной химиотерапии (АХТ). Радиотерапия (РТ) или более 2 циклов химиотерапии (ХТ) обуславливали начальное снижение концентрации сперматозоидов, которая восстанавливалась до исходного уровня накануне лечения через 2—5 лет после терапии. В группе ХТ концентрация сперматозоидов через 12—24 мес после лечения обратно коррелировала с длиной *CAG*. Вид терапии, а не концентрация сразу после операции был независимым прогностическим критерием концентрации сперматозоидов через 6 и 12—24 мес. Таким образом, АХТ не вызывает достоверного снижения концентрации сперматозоидов. После ХТ и РТ выявлено достоверное снижение концентрации сперматозоидов, которая восстанавливается до исходного уровня накануне лечения через 2—5 лет после лечения. У пациентов, леченных ХТ, длина *CAG* РА влияет на восстановление сперматогенеза. (1418—25)

СВЯЗЬ МЕЖДУ ДЛИНОЙ ПОВТОРОВ *CAG* РЕЦЕПТОРА АНДРОГЕНОВ (РА) И МОРФОЛОГИЕЙ СПЕРМАТОЗОИДОВ

D. Milatiner и соавт., Израиль

Число повторов тринуклеотидов *CAG* в гене РА обратно коррелирует с транскрипционной активностью генов мишеней тестостерона. Хотя аномально длинные повторы *CAG* тесно связаны с мужским бес-

плодием, не ясно, может ли полиморфизм длины повторов *CAG* влиять на активность РА и параметры спермы. В данном проспективном когортном исследовании участвовали 172 мужчины, обратившиеся в отделение ЭКО Медицинского центра Shaare-Zedek. Оценивали концентрацию сперматозоидов, подвижность и морфологию и количество повторов *CAG* в гене РА. Средняя длина повторов *CAG* была больше при тератозооспермии (<14% нормальных форм), чем при нормальной морфологии сперматозоидов. Модель логического регрессионного анализа показала, что более длинные повторы *CAG* связаны с аномальной морфологией сперматозоидов. Не выявлено связи между длиной повторов *CAG* и концентрацией сперматозоидов или подвижностью. Т.е. обнаружена позитивная корреляция между длиной повторов *CAG* и тератозооспермией. Данные факты поддерживают концепцию, что функция РА обратно регулируется длиной повторов *CAG*. (1426—30)

ПОДАВЛЕНИЕ ВЫСОКОГО ЭНДОГЕННОГО УРОВНЯ ФСГ В ПЛАЗМЕ КРОВИ У БЕСПЛОДНЫХ МУЖЧИН СВЯЗАНО С УЛУЧШЕНИЕМ ФУНКЦИИ КЛЕТОК СЕРТОЛИ, ЧТО ОТРАЖАЕТСЯ НА ПОВЫШЕНИИ УРОВНЯ ИНГИБИНА В ПЛАЗМЕ КРОВИ

C. Foresta и соавт., Италия

In vitro постоянная стимуляция клеток Сертоли ФСГ ведет к десенситизации этих клеток к действию ФСГ. Для оценки наличия десенситизации рецептора ФСГ на клетках Сертоли *in vivo* мы провели контролируемое клиническое исследование у 97 мужчин с тяжелой олигозооспермией. Выделено 3 группы пациентов с различной концентрацией ФСГ и ингибина В в плазме крови. Части пациентов назначали агонист ГнРГ лейпролид ацетат для введения в гипогонадотропное состояние и затем применяли рекФСГ (100 МЕ в день) и чХГ (2000 МЕ 2 раза в неделю) в течение 2 мес, другой части пациентов назначали только рекФСГ на тот же период. Во всех трех группах оценивали динамику концентрации ФСГ и ингибина В до, во время и после лечения. Установлено, что у бесплодных мужчин супрессия высокого эндогенного уровня ФСГ в плазме крови связана со способностью более низкого экзогенного уровня ФСГ повысить продукцию ингибина В, что может отражать улучшение функции клеток Сертоли и возможность положительного влияния на сперматогенез. (1431—7)

КАРТИРОВАНИЕ ПРОТЕОМА (ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРОФИЛЯ ЭКСПРЕССИИ ПРОТЕИНОВ) СПЕРМАТОЗОИДОВ ПАЦИЕНТА, У КОТОРОГО НЕ ПРОИЗОШЛО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ В ПРОГРАММЕ ЭКО, ВЫЯВИЛО НАРУШЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ ПО КРАЙНЕЙ МЕРЕ 20 ПРОТЕИНОВ ПО СРАВНЕНИЮ С ФЕРТИЛЬНЫМИ ДОНОРАМИ: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

K. Pixton и соавт., Великобритания

Провели двухмерный электрофорез образцов сперматозоидов от 1 пациента и 3 фертильных доноров. Различия в экспрессии протеинов устанавливали с помощью анализа в геле до проведения идентификации протеинов. Анализ в геле карт протеома фертиль-

ных доноров выявил превосходную воспроизводимость и низкую вариабельность между донорами и у одного и того же донора наличия «пятен» протеинов. В образцах пациента отмечено 20 последовательных различий в экспрессии протеинов по сравнению с контролем. Два протеина, наиболее выраженных у пациента, были идентифицированы как секреторный актинсвязывающий протеин и протеин наружного плотного волокна 2/2. Эти протеины требуют дальнейших исследований с целью определения, может ли отсутствие оплодотворения в программе ЭКО быть обусловлено аномалиями их экспрессии. Данное клиническое наблюдение представляет доказательство того, что протеомика может быть полезна в изучении нарушений функции сперматозоидов. (1438—47)

РОЖДЕНИЕ ЖИВОГО РЕБЕНКА ПОСЛЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СПЕРМАТОЗОИДОВ, КРИОКОНСЕРВИРОВАННЫХ ПЕРЕД ТЕРАПИЕЙ РАКА ЗА 21 ГОД: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

G. Horne и соавт., Великобритания

Успехи в лечении рака привели к значительному повышению вероятности достижения ремиссии и отдаленной выживаемости мужчин. Бесплодие, вызванное химио- и радиотерапией, — значительный побочный эффект лечения. Криоконсервация до начала терапии позволяет сохранить сперматозоиды и, тем самым, потенциальную фертильность мужчин. Представлено успешное использование (для ИКСИ) сперматозоидов, криоконсервированных до начала лечения рака в целом за 21 год. Это самый длительный период криоконсервации сперматозоидов, использование которых привело к рождению живого ребенка, по крайней мере, из описанных в литературе. (1448—9)

ИЗОЛЯЦИЯ МУЛЬТИПОТЕНТНЫХ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК (МСК) ЧЕЛОВЕКА ИЗ АМНИОТИЧЕСКОЙ ЖИДКОСТИ ВО II ТРИМЕСТРЕ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ НОВОГО ДВУХСТАДИЙНОГО ПРОТОКОЛА КУЛЬТИВИРОВАНИЯ

M.-S. Tsai и соавт., Тайвань

МСК из амниотической жидкости (АЖМСК) были успешно изолированы, культивированы и обогащены без влияния на рутинный процесс кариотипирования плода. Цитофлоуметрия показала, что они были позитивными по *SH2*, *SH3*, *SH4*, *CD29*, *CD44* и *HLA-ABC* (МСК I класса), низкопозитивными по *CD90* и *CD105*, но негативными по *CD10*, *CD11b*, *CD14*, *CD34*, *CD117*, *HLA-DR*, *DP*, *DQ* (МСК II класса) и ЕМА. Важно, что субпопуляция *Ost-4*-позитивных клеток была определяема среди культивируемых нами АЖМСК. В специфических условиях культивирования АЖМСК можно индуцировать к дифференцировке в адипоциты, остеоциты и нейрональные клетки. Продемонстрировано, что мультипотентные МСК человека присутствуют в амниотической жидкости во II триместре. Учитывая большие возможности клеточной терапии с использованием стволовых клеток плода человека и возможность внутриматочной тканевой инженерии плода, амниотическая жидкость может являться превосходным альтернативным источником для исследования МСК человека. (1450—6)

КАЧЕСТВО ЭМБРИОНОВ В ЕСТЕСТВЕННЫХ ПО СРАВНЕНИЮ СО СТИМУЛИРОВАННЫМИ ЦИКЛАМИ ЭКО

S. Ziebe и соавт., Дания

В данное ретроспективное исследование были включены пациентки с регулярным менструальным циклом, которым было проведено ЭКО после контролируемой стимуляции овуляции (КСО) с использованием рекФСГ в длинном протоколе с агонистами ГнРГ. Во всех стимулированных циклах пациенткам переносили свежие эмбрионы, остающиеся эмбрионы хорошего качества криоконсервировали. В последующем этим же пациенткам проводили модифицированный *FER* цикл (*mFER*), когда оттаивание замороженных эмбрионов сочетали с аспирацией доминантного фолликула в естественном цикле. Эмбрионы на стадии дробления и показатель качества были сопоставимы в стимулированных и естественных циклах у пациенток, имевших эмбрионы в естественном цикле. В 177 случаях пациенткам провели *mFER* в естественном цикле. Спонтанная овуляция произошла в 35 циклах. В 17 циклах при аспирации не было получено ооцитов, в 125 циклах получено 128 ооцитов. В стимулированных циклах у этих пациенток было получено 950 эмбрионов (частота дробления 70,4%) против 85 эмбрионов (частота дробления 66,4%) в естественных циклах. При сравнении эмбрионов в естественных и стимулированных циклах у всех пациенток, имевших эмбрионы в естественных циклах, не выявлено различий в распределении по различным стадиям дробления. Из дробящихся эмбрионов 53% в стимулированных циклах имели 4 клетки против 59% в естественных циклах после 2 дней культивирования. В стимулированных циклах 61% эмбрионов имели <10% фрагментации на момент переноса на 2-й день по сравнению с 69% в естественных циклах. Введение экзогенных гонадотропинов не оказывает влияния на способность к дроблению или качество полученных эмбрионов. (1457—60)

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ГЕЛЯ АУТОПЕРЕКРЕСТНО СВЯЗАННОЙ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ (АПГК) ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ВНУТРИМАТОЧНЫХ СИНЕХИЙ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ ПРИ ГИСТЕРОСКОПИИ (ГС): ПРОСПЕКТИВНОЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ КОНТРОЛИРУЕМОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

M. Guida и соавт., Италия

В исследование были включены 1332 пациентки с устранимой хирургическим путем внутриматочной патологией (миомы, полипы и внутриматочные перегородки I—III степени). Пациенток рандомизировали на 2 группы: группа А, в которой проводили хирургическое вмешательство при ГС и внутриматочное введение геля АПГК (10%), и группа Б, в которой проводили только хирургическое вмешательство при ГС (контрольная группа). В группе А отмечено достоверное снижение частоты формирования *de novo* внутриматочных синехий через 3 мес после ГС по сравнению с контролем. Более того, отмечено достоверное снижение степени выраженности синехий у пациенток, получавших гель АПГК. Гель АПГК достоверно снижает частоту возникновения *de novo* и степень выраженности внутриматочных синехий после хирургического вмешательства при ГС. (1461—4)

СРАВНЕНИЕ В ТЕЧЕНИЕ 1 ГОДА ДВУХ ВИДОВ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОК, ПОЛУЧАЮЩИХ АГОНИСТЫ ГнРГ ПО ПОВОДУ КЛИНИЧЕСКИ ПРОЯВЛЯЮЩЕГОСЯ ЭНДОМЕТРИОЗА: РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ДВОЙНОЕ СЛЕПОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

H. Fernandez и соавт., Франция

Проведена рандомизация 78 пациенток с эндометриозом III–IV степени по исправленной классификации АОРМ (Американского общества репродуктивной медицины) на 2 группы. Пациентки получали лейпрорелин 3,75 мг в месяц в течение 1 года. После 3-й инъекции им назначали 0,5 мг промегестона (производное норпрогестерона) (П) либо с плацебо эстрадиола (ПЛ), либо с эстрадиолом 2 мг в день (Е). Через 12 мес в группе ПЛ-П отмечено снижение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) по сравнению с исходной: $-6,1 \pm 3,7$ и $-4,9 \pm 4,0\%$ в области поясничного отдела позвоночника и предплечья соответственно. Незначительное снижение МПКТ в группе Е-П ($-1,9 \pm 3,1$ и $-1,4 \pm 2,3\%$ соответственно; $p < 0,0001$ при сравнении между группами) объяснено изменениями, произошедшими в течение первых 6 мес лечения. Не отмечено значительных изменений параметров липидного спектра, а также различий между группами в клиническом улучшении в результате терапии. Применение 2 мг эстрадиола и 0,5 мг промегестона в день является эффективной и безопасной заместительной терапией, которая может быть предложена при длительной, в течение более 6 мес, терапии лейпрорелином при тяжелом эндометриозе. (1465–71)

ПРОГРЕССИРУЮЩЕЕ ПОРАЖЕНИЕ БРЮШИНЫ ПОСЛЕ КОНСЕРВАТИВНОГО ВЕДЕНИЯ И ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЛЕКАРСТВ, НАПРАВЛЕННЫХ НА ВОССТАНОВЛЕНИЕ ФЕРТИЛЬНОСТИ, У ПАЦИЕНТКИ С III СТАДИЕЙ ПОГРАНИЧНОЙ МИКРОПАПИЛЛЯРНОЙ СЕРОЗНОЙ КАРЦИНОМЫ (МПСК) ЯИЧНИКА: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

E. Attar и соавт., Турция — США

Молодой нерожавшей женщине с III стадией билатеральной пограничной МПСК яичника проведено консервативное хирургическое вмешательство с оптимальным сохранением возможности будущей фертильности. Левый яичник и существенная часть правого яичника были удалены. У пациентки наступила беременность на 1-м цикле ЭКО, предпринятого после консервативного лечения. На 37-й неделе беременности было выполнено кесарево сечение и тщательное исследование, при котором выявлены множественные неинвазивные импланты на поверхности брюшины и печени, ткань контралатерального яичника была без видимых изменений. Через 3 мес после кесарева сечения была проведена абдоминальная гистерэктомия с правосторонней овариэктомией в качестве окончательного лечения. За этот период отмечено быстрое прогрессирование инвазивной карциномы яичника. МПСК обладает самым значительным риском злокачественной трансформации среди всех серозных пограничных опухолей на поздней стадии. Сохраняющая репродуктивную функцию хирургия является правом выбора для молодых, не имеющих детей, жен-

щин, которые желают сохранить фертильность. Тем не менее лечение следует проводить очень осмотрительно и под строгим наблюдением. (1472–5)

ПЕРЕНОС ОДНОГО ЭМБРИОНА ВЫСОКОГО КАЧЕСТВА — МОДЕЛЬ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РЕЗУЛЬТАТА БЕРЕМЕННОСТИ РАННИХ СРОКОВ

D. De Neubourg и соавт., Бельгия

Проведен анализ результатов 370 последовательных переносов одного эмбриона высокого качества (ПОЭВК) у пациенток моложе 38 лет в отношении наступления беременности (НБ) и прерывания беременности в I триместре (ПБПТ) до 13 нед гестации. Частота НБ после ПОЭВК составила 51,9% и не зависела от возраста пациентки. Частота ПБПТ тем не менее зависела от возраста пациенток: 15,4% во всей группе, 9% у женщин моложе 30 лет и 19% у женщин старше 30 лет. Частота НБ была 50% после ЭКО и 52% после ИКСИ, частота ПБПТ была 19% после ЭКО и 10% после ИКСИ. Множественный регрессионный анализ показал, что эти различия больше обусловлены возрастными различиями в подгруппах, чем факторами, связанными с методикой. Уровень чХГ 45 МЕ/л на 12-й день имел прогностическое значение для прогрессирования беременности с чувствительностью 75,6% и специфичностью 100%; индекс чХГ (уровень чХГ на 12-й день /уровень чХГ на 8-й день после переноса 3-дневных эмбрионов) 3,5 аналогично прогнозировал прогрессирование беременности с чувствительностью 72,3% и специфичностью 100%. Результаты показывают, что селекция эмбриона для переноса на 3-й день может быть использована как превосходный способ прогнозирования НБ, но не ПБПТ. Частота НБ при ПОЭВК не зависит от возраста, в то время как частота ПБПТ зависит от возраста. (1476–9)

ВЛИЯНИЕ ВРТ НА ЖИЗНЬ СЕМЬИ И СОЦИОЭМОЦИОНАЛЬНОЕ РАЗВИТИЕ ДЕТЕЙ: РЕЗУЛЬТАТЫ ЕВРОПЕЙСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

J. Varnes и соавт., Великобритания — Бельгия — Дания — Швеция — Греция

Проведены сравнительные исследования у детей, рожденных после ИКСИ, детей, рожденных после ЭКО и естественного зачатия (ЕЗ). В исследовании принимали участие и дети из 5 европейских стран — Бельгии, Дании, Греции, Швеции и Великобритании. Им было проведено психологическое тестирование и педиатрическое обследование в возрасте 5 лет. Во всех странах, за исключением Греции, матери и отцы заполняли полные опросники о родительских чувствах, взаимоотношениях в семье, ответственности родителей и поведении детей. Очень мало различий было выявлено между детьми из групп ИКСИ и ЕЗ или ИКСИ и ЭКО. Единственными достоверными различиями были те, что матери из группы ИКСИ сообщали о меньшей враждебности или агрессивности в отношении детей и о более высоких уровнях родительских обязательств, чем матери из группы ЕЗ. Исследование подтверждает результаты предыдущих исследований семей, в которых было проведено ЭКО. Это должно обнадеживать семьи, которым будут применять ВРТ в будущем. (1480–7)

КОГНИТИВНОЕ РАЗВИТИЕ ДЕТЕЙ 12 МЕС ПОСЛЕ ИКСИ И ВЛИЯНИЕ МЕТОДА НА ИХ РОДИТЕЛЕЙ В ГРЕЦИИ*Z. Papaligoura и соавт., Греция*

Ранее проведенное исследование показало, что дети, рожденные после ИКСИ, развиваются нормально. Однако Bowen и соавт. (1998) сообщили, что дети, рожденные после ИКСИ, имели более низкий балл по индексу умственного развития (ИУР) по шкале развития детей Bayley по сравнению с детьми, рожденными после естественного зачатия (ЕЗ), и детьми после ЭКО. Данные факты подняли вопрос о влиянии ИКСИ на когнитивное развитие детей. В настоящем исследовании для оценки когнитивного развития детей использовали шкалу развития детей Bayley. Для получения демографической информации и оценки и

сравнения психологического влияния на родителей ИКСИ и ЭКО была разработана полуструктурированная анкета из 37 пунктов. Умственное развитие детей во всех 3 группах было нормальным (ИКСИ 101,4; ЭКО 95,7; ЕЗ 98,9). Различия между группами статистически недостоверны. Продолжительность беременности и масса тела ребенка при рождении были различны в 3 группах. Матери после ЭКО отличались по способу родоразрешения, и меньшее число матерей в этой группе кормили своих детей грудью. Т.е. данное исследование показало, что в Греции дети после ИКСИ имеют нормальное умственное и моторное развитие. В отношении психологического влияния, по-видимому, матери детей, рожденных после ИКСИ и ЭКО, испытывают большее беспокойство во время беременности, чем матери после ЕЗ. (1488—93)

* * *

HUMAN REPRODUCTION 2004; 19: 7

*Перевод Т. Чечуровой***ПРЕДЛОЖЕНИЯ ПО УПРОЩЕНИЮ ТЕРМИНОВ, ИСПОЛЪЗУЕМЫХ В РЕПРОДУКТИВНОЙ МЕДИЦИНЕ***J. Nabbeta и соавт., Нидерланды*

Авторы высказывают мнение о том, что термин «бесплодие» является нечетким и зачастую запутывает врачей. После обследования супружеской пары предлагается указывать количество лет бесплодия, диагноз, а также прогноз наступления беременности. Результаты обследования должны содержать рекомендации по дальнейшему лечению, а также возможность отсрочки терапии в случае нормальной или незначительно сниженной фертильности. Рекомендовано избегать терминов «бесплодие», «субфертильность» и «фертильность». Авторы приглашают всех исследователей высказать свое мнение. (1497—501)

ВРТ ПРИ ПРИВЫЧНОЙ ПОТЕРЕ БЕРЕМЕННОСТИ: ПРЕИМПЛАНТАЦИОННАЯ ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА/СКРИНИНГ ИЛИ СУРРОГАТНОЕ МАТЕРИНСТВО?*H. Carp и соавт., Великобритания*

В последнее время технологии ВРТ стали применяться при терапии привычной потери беременности. Обсуждаются два принципиальных подхода и их место в терапии привычной потери беременности: скрининг эмбрионов на хромосомные аномалии [преимплантационный генетический скрининг (PGS)/ преимплантационная генетическая диагностика (PGD)] и суррогатное материнство. Использование технологий PGS/PGD предполагает, что эмбрион является неполноценным. Программа суррогатного материнства предполагает, что эмбрион является нормальным, а необ-

ходимо исключить влияние материнских факторов. При повторяющихся анеуплоидиях или у женщин старшего возраста рекомендуется проведение PGS/PGD, при большом количестве выкидышей или при аутоиммунном генезе невынашивания беременности — суррогатное материнство. (1502—5)

ВНУТРИМАТОЧНАЯ КОНЦЕНТРАЦИЯ ОРГАНОХЛОРИНОВ И ВОЗРАСТ НАСТУПЛЕНИЯ МЕНАРХЕ*O. Vasilii и соавт., США*

Изучено влияние внутриматочной концентрации полихлороиновых бифенилов (PCBs) и дихлородифенилдихлороэтилена (DDE) на возраст наступления менархе у потомства. Отмечено, что увеличение концентрации DDE до 15 мг/л приводит к снижению возраста менархе на 1 год ($p=0,04$), однако при поправке на массу тела эта корреляция не оказалась достоверной. Не отмечено влияния PCB на возраст наступления менархе у потомства. (1506—12)

ПРОТИВОПОЛОЖНЫЕ ЭФФЕКТЫ РЕЛАКСИНА И TGFβ1: РЕЛАКСИН СТИМУЛИРУЕТ, TGFβ1 ИНГИБИРУЕТ; РЕЦЕПТОРЫ РЕЛАКСИНА И ПРОДУКЦИЯ TGFβ1 В СТРОМАЛЬНЫХ/ДЕЦИДУАЛЬНЫХ КЛЕТКАХ ЭНДОМЕТРИЯ*J. Mazella и соавт., США*

Целью исследования явилось изучение влияния прогестинных, релаксина (RLX) и трансформирующего фактора роста β1 (TGFβ1) на содержание мРНК релаксиновых рецепторов (LGR7). Сделан вывод, что в недифференцированных стромальных клетках эндометрия прогестины увеличивают содержание рецеп-

торов *RLX*, таким образом обеспечивая влияние *RLX* на гены-мишени (*IGFBP-1*). В децидуальных клетках *RLX* за счет местных механизмов регулирует количество собственных рецепторов, индуцируя *IGFBP-1*. *TGFβ1* ингибирует *LGR7* и *IGFBP-1*. (1513—8)

АНТИОКСИДАНТЫ И ОКСИДАТИВНЫЙ СТРЕСС ВЛИЯЮТ НА ПРОЛИФЕРАЦИЮ ОВАРИАЛЬНЫХ ТЕКА-ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫХ КЛЕТОК

A. Duleba и соавт., Испания

На крысиной модели было показано, что свободные радикалы кислорода могут влиять на рост мезенхимы яичниковой ткани. Предполагается, что при патологических условиях, например, при СПКЯ, избыточное количество свободных радикалов и истощение антиоксидантной защиты могут играть роль в патофизиологии мезенхимальной гиперплазии. (1519—24)

ПОВЫШЕННЫЙ УРОВЕНЬ ПРОГЕСТЕРОНА (ПРОГ) В НАЧАЛЕ СТИМУЛЯЦИИ ПРИВОДИТ К СНИЖЕНИЮ ЧАСТОТЫ НАСТУПЛЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ В ПРОГРАММЕ ЭКО В СХЕМАХ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АНТАГОНИСТОВ ГнРГ

E. Kolibianakis и соавт., Бельгия

В группе с повышенным содержанием Прог на 2-й день цикла отмечены достоверно более низкие концентрации эстрадиола с 1-го по 8-й день стимуляции, частота прогрессирующих беременностей на цикл (5 и 31,8%; $p=0,01$) и на перенос эмбрионов (6,3 и 36,9%; $p=0,01$) по сравнению с группой с нормальным уровнем Прог соответственно. Сделан вывод, что повышенные концентрации Прог на 2-й день цикла ассоциируются со снижением частоты наступления беременности у пациенток в программе ЭКО в схемах с использованием рФСГ и антагонистов ГнРГ. (1525—9)

МЕХАНИЗМ КОСТИНГА СВЯЗАН СО СНИЖЕНИЕМ АКТИВНОСТИ ЭКСПРЕССИИ ГЕНА *VEGF* И СЕКРЕЦИИ БЕЛКОВ

J. Garcia-Velasco и соавт., Испания

В исследование включены 160 женщин, у которых была проведена процедура костинга, и 116 — в качестве контроля. Показано, что в фолликулярных клетках пациенток основной группы достоверно чаще отмечались изменения, связанные с апоптозом, особенно в мелких фолликулах (48 и 26%; $p<0,05$). Процедура костинга приводит к снижению секреции белка *VEGF* (1413 и 3538 пг/мл; $p<0,001$) и экспрессии гена в клетках гранулезы. Уровень белка *VEGF* в фолликулярной жидкости положительно коррелирует с размером фолликулов и уровнем эстрадиола. У женщин основной группы отмечены сопоставимые результаты циклов ЭКО по сравнению с контрольной группой, однако наблюдалась более высокая частота отмены циклов. Сделан вывод, что костинг влияет на процессы апоптоза, особенно в мелких фолликулах, не оказывая влияния на качество ооцитов и эндометрия. Уменьшение экспрессии и секреции *VEGF* при проведении костинга является причиной снижения частоты и тяжести СГЯ. (1530—8)

О ЧАСТОТЕ ПОЛОВЫХ КОНТАКТОВ В ПЕРИОД ОВУЛЯЦИИ: ДОКАЗАТЕЛЬСТВА БИОЛОГИЧЕСКОГО ВЛИЯНИЯ

A. Wilcox и соавт., США

В исследовании приняли участие 69 сексуально активных женщин. Отмечено, что частота половых контактов повышалась в фолликулярную фазу, достигая пика в период овуляции, затем резко снижалась. Частота половых контактов была на 24% выше в течение 6 дней с пиковой фертильностью, чем в другие дни. (1539—43)

ОПРЕДЕЛЕНИЕ БЕДНОГО ОТВЕТА ЯИЧНИКОВ В ПРОГРАММЕ ЭКО У ЖЕНЩИН ДО 40 ЛЕТ И СВЯЗЬ С ИСХОДАМИ ЦИКЛОВ

C. Kailasam и соавт., Великобритания

Проведено проспективное исследование с охватом 1190 пациенток в возрасте до 40 лет. Отмена цикла у пациенток, получавших ежедневно ≥ 300 МЕ ФСГ/сут, коррелировала с достоверно худшими результатами в последующие циклы по сравнению с пациентками, получавшими меньшие дозы ФСГ. Отмечалась удовлетворительная частота наступления беременности, если общее количество ФСГ составило < 3000 МЕ, даже при получении менее 4 клеток (29 и 33% если было получено 5 клеток и более). Наоборот, в случае общего количества ФСГ ≥ 3000 МЕ частота наступления беременности составила 25%, если было получено 5 клеток и более, однако снижалась до 7%, если было получено менее 4 клеток. Сделан вывод, что малое количество полученных ооцитов имеет неблагоприятный прогноз, если общее количество ФСГ на цикл было > 3000 МЕ. Отмена цикла при общем количестве ФСГ ≥ 300 МЕ ФСГ/сут ассоциируется с достоверно худшим прогнозом и может служить определением бедного ответа. (154—7)

МОГУТ ЛИ ВРТ КОМПЕНСИРОВАТЬ СВЯЗАННОЕ С ВОЗРАСТОМ ЕСТЕСТВЕННОЕ СНИЖЕНИЕ ФЕРТИЛЬНОСТИ?

H. Leridon, Франция

При использовании репродуктивной компьютерной модели Монте Карло было установлено, что в естественных условиях 75% женщин моложе 30 лет смогут забеременеть и родить ребенка через 1 год; в возрасте 35 лет — 66% и в возрасте 40 лет — 44%; в течение 4 лет — соответственно 91, 84 и 64%. Если женщина откладывает наступление беременности на 4, 3 или 2 года, то ожидаемая частота беременности будет на 50% меньше у женщин в возрасте от 30 до 35 лет и менее 30% — в возрасте от 35 до 40 лет. Сделан вывод о том, что ВРТ в настоящее время не может компенсировать связанное с возрастом естественное снижение фертильности. (1548—53)

ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ КРИОКОНСЕРВАЦИИ СПЕРМЫ, КОНТАМИНИРОВАННОЙ ВИРУСОМ ГЕПАТИТА С, В ПРОГРАММАХ ВРТ

A. Maertens и соавт., Франция

Во Франции при проведении программ ВРТ у мужчин с вирусом гепатита С (HCV) требуется криокон-

сервация потенциально инфицированной спермы (для диагностики наличия *HCV*), при этом необходимо использование безопасной системы для ее хранения. Проведена оценка безопасности соломинок из иономерической смолы (*IR*) для криоконсервации спермы, содержащей *HCV RNA*, в стандартных условиях. Показана безопасность использования *IR*-соломинок, заполнения соломинок жидким азотом и запаивания в соломинках спермы, содержащей *HCV*. Для вскрытия соломинок рекомендуется использование одноразовых ножниц. (1554—7)

ИКСИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ТЕСТИКУЛЯРНОЙ СПЕРМЫ У МУЖЧИН С ГИПОГОНАДОТРОПНЫМ ГИПОГОНАДИЗМОМ, РЕЗИСТЕНТНЫМ К ТЕРАПИИ ГОНАДОТРОПИНАМИ

I. Fahmy и соавт., Египет

В исследование включены 15 пациентов с гипогонадотропным гипогонадизмом, у которых диагностирована азооспермия после терапии гонадотропинами. Произведено ТЕСЕ и ИКСИ. Из 17 циклов с использованием тестикулярной спермы процент оплодотворения составил 41,7%, а общая частота наступления беременности 20%. Сделан вывод, что у пациентов с гипогонадотропным гипогонадизмом, резистентным или малоэффективным к терапии гонадотропинами, возможно использование тестикулярной спермы для ИКСИ. Тем не менее продление гормональной терапии до 1 года может повысить результаты ТЕСЕ/ИКСИ. (1558—61)

СОЗДАНИЕ КАПИЛЛЯРНО-КУМУЛЮСНОЙ МОДЕЛИ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ СЕЛЕКЦИИ СПЕРМАТОЗОИДОВ В ПРОЦЕССЕ ОПЛОДОТВОРЕНИЯ CUMULUS OOPHORUS

S. Hong и соавт., Кумай

Создана новая модель *in vitro* для изучения прохождения сперматозоидов через массу кумюлюсных клеток. Установлено, что сперматозоиды, прошедшие через массу кумюлюсных клеток, имели лучшую морфологию, емкость и акросомальную реакцию, лучшую подвижность и пенетрацию по сравнению со сперматозоидами, которым не удалось проникнуть через кумюлюсные клетки. (1562—9)

ЧАСТОТА АНЕУПОИДИИ У ЭМБРИОНОВ, ПОЛУЧЕННЫХ ИЗ ТЕСТИКУЛЯРНОЙ СПЕРМЫ У МУЖЧИН С ОБСТРУКТИВНОЙ (ОА) И НЕОБСТРУКТИВНОЙ (НОА) АЗОСПЕРМИЕЙ

P. Platteau и соавт., Бельгия

Проведено проспективное когортное исследование с целью сравнения частоты анеуплоидии эмбрионов у пациентов с ОА и НОА. Частота анеуплоидии была сопоставима и составила 53 и 60% соответственно у пациентов с ОА и НОА. Сделан вывод, что частота анеуплоидии сопоставима у пациентов с ОА и НОА и остается высокой. (1570—4)

ИНФОРМАЦИЯ РОДИТЕЛЕЙ О ДОНОРАХ И ИХ ОТНОШЕНИЕ К ОГЛАСКЕ О ДОНОРСТВЕ КЛЕТОК

S. Klock и соавт., США

Парам, прошедшим программу донорства ооцитов ($n=62$), было предложено ответить на вопросы

анкеты. 90% женщин и мужчин знали о возрасте, этническом происхождении, цвете волос, глаз, росте, массе, образовании и состоянии здоровья донора. Достоверно большее количество женщин, чем мужчин, сказали другим об использовании донорских клеток, но $\frac{2}{3}$ женщин и мужчин не скажут об этом в следующий раз. 59% женщин и 52% мужчин планируют сказать (или сказали) своим детям о применении донорских клеток; 34% женщин и 41% мужчин не собираются информировать детей об этом. Сделан вывод, что приблизительно половина пар сказала своим детям об использовании донорских ооцитов, но большинство сожалеют об этом. (1575—9)

ЧЕТЫРЕ ГЛИКОПРОТЕИНА ZONA PELLUCIDA ЭКСПРЕССИРУЮТСЯ У ЧЕЛОВЕКА

L. Lefievre и соавт., Великобритания

Установлено, что все четыре из известных генов (*ZP1*, *ZP2*, *ZP3* и *ZP4*) экспрессируются в ооцитах человека и четыре соответствующих белка присутствуют в *zona pellucida*. Это является фундаментальным отличием от мышиной модели, где ген *ZP4* кодирует нефункциональный белок. (1580—6)

РЕЗУЛЬТАТЫ ИКСИ НЕЗРЕЛЫХ М1 ООЦИТОВ И ЭКСТРЕННОЕ ИКСИ IN VITRO СОЗРЕВШИХ ЗРЕЛЫХ ООЦИТОВ

D. Strassburger и соавт., Израиль

Произведено сравнение результатов ИКСИ с использованием ооцитов стадии метафазы I (M1) через 2 ч после пункции и экстренно созревших *in vitro* ооцитов метафазы II (IVM MII). Проведено ИКСИ ооцитов M1, IVM MII и ооцитов стадии M1, у которых не выделилось I полярное тельце (arrested IVM M1). Результаты ИКСИ с использованием M1 ооцитов были хуже по сравнению с IVM MII и MII ооцитами по степени дегенерации (11 и 6 и 4%), оплодотворению (28 и 44 и 68%). Дробление было ниже ооцитов IVM MII по сравнению с MII (86 и 95%). Arrested IVM M1 имели более низкую степень дробления по сравнению с M1. Сделан вывод, что ИКСИ с IVM MII предпочтительнее, чем с ооцитами стадии M1. (1587—90)

СВЯЗЬ НАСТУПЛЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И ГЛАДКИМ ЭНДОПЛАЗМАТИЧЕСКИМ РЕТИКУЛОМ В ООЦИТАХ ЧЕЛОВЕКА СТАДИИ MII

J. Otsuki и соавт., Япония

В программе ИКСИ в ооцитах иногда отмечается образование прозрачных вакуолей, представляющих собой трубочки гладкого эндоплазматического ретикулума (*sERC*). Установлено, что класс переносимых эмбрионов был выше в *sERC*-положительных циклах, а оплодотворение сопоставимо с *sERC*-негативными циклами. Однако частота наступления беременности была достоверно ниже, частота биохимических беременностей и уровень эстрадиола в день введения ХГ выше в *sERC*-положительных циклах. Сделан вывод, что наличие *sERC* связано с более низким шансом наступления беременности, даже если в той же ко-

горте есть *sERC*-негативные ооциты. Причиной образования *sERC* может быть высокий уровень эстрадиола. (1591—7)

ПЕРЕНОС ЭМБРИОНОВ 3-го ДНЯ И БЛАСТОЦИСТЫ ПОСЛЕ ХЭТЧИНГА: ПРОСПЕКТИВНОЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

T. Utsunomiya и соавт., Япония

Сделан вывод, что частота наступления беременности и частота имплантации при переносе blastocysts после хэтчинга и эмбрионов 3-го дня достоверно не различаются. (1598—603)

БЕРЕМЕННОСТЬ ПОСЛЕ ХИМИЧЕСКОЙ АКТИВАЦИИ ООЦИТОВ У ПАРЫ С НАРУШЕНИЕМ ОПЛОДОТВОРЕНИЯ В ПРОГРАММЕ ИКСИ: СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Y. Murase и соавт., Япония

Представлен случай наступления беременности и рождения здорового мальчика после активации ооцитов с ионофором кальция *A23187* (5 мин) и пиромидином (5 ч) у пары с повторными неудачными оплодотворениями в программе ИКСИ. Процент оплодотворения составил 66,7 (8 из 12), тогда как в предыдущих циклах — 1,4. Сделан вывод, что подобная методика является эффективной в случаях повторяющегося нарушения оплодотворения в программе ИКСИ. (1604—7)

СОЗРЕВАНИЕ *IN VITRO* (IVM) И ОПЛОДОТВОРЕНИЕ ООЦИТОВ, ПОЛУЧЕННЫХ ИЗ ЗДОРОВОГО ЯИЧНИКА, ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТКИ С ЭНДОМЕТРИОИДНОЙ КАРЦИНОМОЙ: СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

A. Revel и соавт., Израиль

Представлен первый случай аспирации, созревания и оплодотворения ооцитов, полученных при лапаротомической овариэктомии, с последующей криоконсервацией эмбрионов у 43-летней пациентки с эндометриоидной карциномой. (1608—11)

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОВАРИАЛЬНОГО РЕЗЕРВА И РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА ПУТЕМ ИЗМЕРЕНИЯ ОБЪЕМА ЯИЧНИКОВ ПРИ ТРАНСВАГИНАЛЬНОЙ СОНОГРАФИИ

W. Wallace и соавт., Великобритания

Использована модель снижения числа примордиальных фолликулов человека Faddy-Gosden для описания естественного уменьшения пула фолликулов. Отмечена высокодостоверная корреляция между числом примордиальных фолликулов и объемом яичников. Показано, что овариальный объем у женщин 25—51 года отражает число оставшихся фолликулов, и описано, как посредством измерения объема яичников при трансвагинальной сонографии возможно определение овариального резерва и репродуктивного возраста. (1612—7)

ВАГИНАЛЬНОЕ ВВЕДЕНИЕ МИЗОПРОСТОЛА ДЛЯ СОЗРЕВАНИЯ ШЕЙКИ ПЕРЕД ОПЕРАТИВНОЙ ГИСТЕРОСКОПИЕЙ У ЖЕНЩИН В ПРЕМЕНОПАУЗЕ: ДВОЙНОЕ СЛЕПОЕ ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРУЕМОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОТОКОЛОВ С ТРЕМЯ ДОЗАМИ

H. Fernandez и соавт., Франция

В исследование включены 4 группы женщин по 12 человек, получавших плацебо или мизопропростол вагинально в дозах 200, 400 или 800 мг за 4 ч до процедуры. Не отмечено достоверных различий в диаметре расширения шейки между группами плацебо и мизопростола. Не выявлено различий между группами по времени и легкости дилатации и числу побочных эффектов. Сделан вывод, что введение мизопростола за 4 ч до оперативной гистероскопии также требует расширения шейки матки, не облегчает проведения процедуры и увеличивает болезненные ощущения перед проведением операции. (1618—21).

ИЗМЕНЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ СТЕРОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ В КАРДИНАЛЬНЫХ СВЯЗКАХ ПРИ ПРОЛАПСЕ МАТКИ: ИММУНОГИСТОМОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

A. Ewies и соавт., Великобритания

Проведены пробы на содержание эстрогеновых рецепторов α (*ER α*), *ER β* , прогестероновых рецепторов (*PR*), андрогеновых рецепторов (*AR*) и *Ki-67* у женщин с пролапсом тазовых органов (*POP*) III стадии ($n=33$) и контрольной группы ($n=25$). При пролапсе в 1,5—2,5 раза выше содержание *ER α* -позитивных клеток (статистически достоверно у женщин в постменопаузе, не принимавших ЗГТ), в 3—4 раза выше процент *AR*-позитивных клеток и в 2 раза выше процент *PR*-позитивных клеток (статистически достоверно в пременопаузе) по сравнению с группой контроля. Экспрессия *ER β* была в 2 раза выше у женщин в пременопаузе в контрольной группе по сравнению с основной, не отмечено статистически достоверных различий в постменопаузе. Прием ЗГТ достоверно коррелировал с низким содержанием *AR* и высоким — *PR*. Не отмечено экспрессии *Ki-67* во всех пробах. Сделан вывод, что различия в уровне экспрессии *ER α* , *ER β* , *AR* и *PR* в пролабируемых кардинальных связках является скорее следствием прямой травмы, чем менопаузы, ЗГТ или клеточной пролиферации. (1622—8)

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИСКУССТВЕННОЙ ГУБКИ И РЕКОМБИНАНТНОГО ОСНОВНОГО ФАКТОРА РОСТА ФИБРОБЛАСТОВ ДЛЯ СОЗДАНИЯ НЕОВАГИНЫ У ПАЦИЕНТКИ С СИНДРОМОМ МАЙЕРА—РОКИТАНСКОГО—КЮСТЕРА—ХАУЗЕРА

S. Noguchi и соавт., Япония

Описан случай использования искусственной коллагеновой губки для создания неовагины у 18-летней пациентки с синдромом Майера—Рокитанского—Кюстера—Хаузера и рекомбинантного основного фактора роста фибробластов (*bFGF*) для эпителизации. Подобная методика позволила создать неовагину шириной 3,5 см и длиной 8 см. Сделан вывод, что использование коллагеновой губки и *bFGF* является менее инвазивным и эффективным методом. (1629—32)

ТРИСОМИИ И ПУЛ ООЦИТОВ*J. Kline и соавт., США*

Проведена оценка 3 показателей овариального статуса — числа антральных фолликулов, уровня ингибина *B*, уровня ФСГ у женщин с неразвивающейся беременностью и трисомией абортусов ($n=54$), женщин с другими причинами прерывания беременности (24 — с другими нарушениями хромосомного набора и 21 — с нормальным кариотипом абортусов) и женщин, родивших здоровых детей ($n=65$). Показатели овариального резерва не различались у женщин с трисомиями абортусов и женщин других групп. В исследовании не подтверждена гипотеза о том, что риск трисомии у потомства повышен у женщин со сниженным овариальным резервом по сравнению с женщинами того же возраста. (1633—43)

ОЖИРЕНИЕ СВЯЗАНО С ПОВЫШЕННЫМ РИСКОМ НЕВЫНАШИВАНИЯ И ПРИВЫЧНОЙ ПОТЕРИ БЕРЕМЕННОСТИ В I ТРИМЕСТРЕ: ИССЛЕДОВАНИЕ СЛУЧАЙ—КОНТРОЛЬ*H. Lashen и соавт., Великобритания*

Целью исследования явилось изучение влияния ожирения на риск невынашивания беременности в общей популяции. Обследованы 1644 женщины с ожирением и 3288 женщин с нормальной массой. Отмечено, что риск раннего прерывания беременности достоверно выше у женщин с ожирением по сравнению с контролем. Сделан вывод, что ожирение повышает риск прерывания беременности в I триместре. (1644—6)

ЭКСПРЕССИЯ ЛЕЙКЕМИИ-ИНГИБИРУЮЩЕГО ФАКТОРА (LIF) И ЕГО РЕЦЕПТОРОВ НЕ НАРУШЕНА В ДЕЦИДУАЛЬНОЙ ТКАНИ И ВОРСИНАХ ХОРИОНА У ЧЕЛОВЕКА ПРИ АНЭМБРИОНИИ*H. Chen и соавт., Тайвань*

Взяты пробы ткани у 25 пациенток с анэмбрионией (AP) и 25 с нормальной беременностью (NP). Уровень мРНК *LIF* не различался в разных тканях (децидуальной или хорионической), а также между группами (NP и AP). Уровень мРНК *LIF-R β* был достоверно выше в ворсинах хориона, чем в децидуальной ткани, но не различался между группами (NP и AP). Иммуногистохимическое исследование подтвердило экспрессию *LIF-R β* в клетках трофобласта. Сделан вывод, что на ранних стадиях после имплантации *LIF* синтезируется как в децидуальной оболочке, так и в ворсинах хориона и оказывает максимальное влияние на трофобласт. Экспрессия *LIF* и *LIF-R β* необходима на ранних сроках беременности, но в большинстве

случаев AP не является следствием нарушения экспрессии *LIF* или *LIF-R β* . (1647—54)

КРОВОПОТЕРЯ ПОСЛЕ ВАГИНАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ МИЗОПРОСТОЛА В ТЕРАПИИ РАННЕЙ ПОТЕРИ БЕРЕМЕННОСТИ (EPF)*A. Davis и соавт., США*

Показано, что кровотечение в течение приблизительно 2 нед после вагинального введения 800 мг мизопростола является нормой при терапии EPF. Обильное кровотечение обычно ограничивается несколькими днями, редко отмечаются клинически значимые изменения гемоглобина. (1655—8)

ЭКСПРЕССИЯ РЕЦЕПТОРОВ АНДРОГЕНОВ (AR) В ВЕРХНЕМ РЕПРОДУКТИВНОМ ТРАКТЕ ПЛОДА ЧЕЛОВЕКА*Y. Sajjad и соавт., Великобритания*

С использованием иммуногистохимического окрашивания изучалось распределение *AR* в гонадах и нижнем генитальном тракте у 54 плодов человека в сроке гестации 8—11 нед. Отмечено одинаковое распределение *AR* у плодов женского и мужского пола. Не установлено различий в экспрессии мезонефроса или мезонефральных протоков таза у лиц обоего пола. Экспрессия парамезонефральных протоков у плода женского пола отмечена в эпителии, а у плода мужского — в мезенхиме парамезонефрального протока. Экспрессия *AR* в яичниках и яичках плодов начинается с 9-й недели, но продолжается до 10-й недели у плодов мужского пола. Сделан вывод, что *AR* не играют ключевой роли в дифференциации гонад. (1659—65)

КРАТКОЕ СООБЩЕНИЕ: СУЩЕСТВУЕТ ЛИ СЕЗОННОЕ НАСТУПЛЕНИЕ МЕНОПАУЗЫ?*J. Garai и соавт., Венгрия*

Отмечено влияние ряда факторов внешней среды на процессы наступления менопаузы, однако необходимо дальнейшее изучение этого вопроса (1666—7).

ПОЛОВЫЕ РАЗЛИЧИЯ ФСГ-РЕГУЛИРУЮЩИХ ПЕПТИДОВ В ПУБЕРТАТНОМ ВОЗРАСТЕ ДЕВОЧЕК И МАЛЬЧИКОВ И ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ ПОЛОВЫМИ СТЕРОИДАМИ*C. Foster и соавт., Австралия*

Установлено, что половые стероиды регулируют концентрации циркулирующих у детей ингибина *B* и активина *A*. Более низкие концентрации ингибина *B* и высокие концентрации активина *A* могут быть причиной высокого уровня ФСГ и более раннего полового развития у девочек (1668—76).



— Ну, подруга, как тебе нравится новая квартира?
— Изумительная! Вот только кухня немного в бедрах узковата.

Перевод Н. Баркалиной

СОСТОЯНИЕ ПГД В ЯПОНИИ: КРИТИЧЕСКОЕ ЗАМЕЧАНИЕ

S. Munne и соавт., США

Достижения в области преимплантационной генетической диагностики (ПГД) ведут к открытию новых клиник, специализирующихся на контроле генных или хромосомных нарушений преимплантационных эмбрионов человека. Японское общество акушеров и гинекологов высказывается против этого метода, поскольку он дискриминирует людей с генетическими нарушениями. Высказывается точка зрения на право бесплодной супружеской пары на рождение здорового ребенка, по необходимости после ПГД, и оспаривается правомерность запрета данного метода, так как он позволяет избежать прерывания беременности в случае выявления генетических нарушений.

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ: СУРРОГАТНОЕ МАТЕРИНСТВО МЕЖДУ ПОКОЛЕНИЯМИ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ООЦИТОВ АНОНИМНОГО ДОНОРА

B. Woodward и соавт., Великобритания

Программы суррогатного материнства и донации эмбрионов хотя и эффективны, но противоречивы. Описано наступление беременности, закончившейся родами двух здоровых детей, в программе суррогатного материнства с применением ооцитов анонимного донора. Беременность вынашивала биологическая мать пациентки. В связи со сложностью юридических аспектов данного случая процедура усыновления детей заняла более 3 лет. Данный вариант программы суррогатного материнства с использованием донорских эмбрионов позволяет супружеской паре добиться рождения ребенка без вынашивания беременности и является альтернативой усыновлению генетически неродных детей. Обсуждаются законные и этические аспекты данного лечения.

ИНГИБИРОВАНИЕ СИНТЕЗА NO СТИМУЛИРУЕТ АПОПТОЗ В КЛЕТКАХ ЖЕЛТОГО ТЕЛА КРОЛИКА

S. Preuthiphan и соавт., США

Оценивали роль оксида азота (NO), который предположительно влияет на секрецию прогестерона и апоптоз лютеальных клеток, в функционировании желтого тела. *In vitro* на псевдобеременной самке кролика с помощью системы яичниковой перфузии исследовали влияние ингибитора синтеза NO — NG-нитро-L-аргинин-метилэфира — на секрецию прогестерона и апоптоз лютеоцитов. Секреция прогестерона в группе с ингибитором не отличалась от контрольных показателей. Однако апоптотические процессы были гораздо более выражены в случае использования ингибитора. Несмотря на то что NO не играет прямой роли в регуляции секреции прогестерона, он поддерживает функционирование желтого тела, поскольку

при действии ингибиторов синтеза NO желтое тело деградирует.

УВЕЛИЧЕНИЕ СЕКРЕЦИИ ЭСТРАДИОЛА НЕПОСРЕДСТВЕННО ПОСЛЕ ПЕРЕНОСА ЭМБРИОНОВ (ПЭ) В УСПЕШНЫХ ЦИКЛАХ ЭКО

R. Greb и соавт., Германия

Оценивали наступление беременности в циклах ЭКО по различиям функционирования желтого тела на ранних стадиях имплантации эмбриона. Проведен ретроспективный анализ лютеальной секреции E_2 в 409 циклах ЭКО+ИКСИ у 296 пациенток со дня ПЭ до 14-го дня после ПЭ. В 330 циклах дополнительно к применявшемуся у всех пациенток вагинальному прогестерону вводили чХГ. Различия концентраций E_2 в плазме крови в группах с успешными и безуспешными циклами ЭКО возрастали с 1-го дня, достигая статистически значимых величин на 4-й день после ПЭ. Различия концентраций E_2 в успешных и безуспешных циклах наблюдались между группами с и без поддержки чХГ. Первые сигналы от эмбриона к желтому телу поступают уже на стадии прикрепления и начала имплантации, накладываясь на эффект экзогенного чХГ, и различимы уже на 4-й день после ПЭ.

ЭСТРАДИОЛ, ЦИКЛОДЕКСТРИНИНКАПСУЛИРОВАННЫЙ 17β-ЭСТРАДИОЛ И РАСТВОРИТЕЛЬ ЭСТРАДИОЛА 2-ГИДРОКСИПРОПИЛ-β-ЦИКЛОДЕКСТРИН НАРУШАЮТ РАЗВИТИЕ ПРЕИМПЛАНТАЦИОННЫХ ЭМБРИОНОВ МЫШЕЙ

L. Karagenc и соавт., Турция

Исследовали влияние 2-гидроксипропил-β-циклодекстрина (НВС) как растворителя эстрадиола, 17β-эстрадиола (растворимого в этаноле) и НВС-инкапсулированного-17β-эстрадиола на развитие эмбрионов мышей *in vitro*. В присутствии 10^{-4} М эквивалента растворителя наблюдалось замедление развития blastocyst и уменьшение числа клеток в их составе. Число компактизованных эмбрионов значительно снижалось в присутствии 10^{-4} М 17β-эстрадиола, при концентрации 10^{-5} М резко снижалось число клеток в составе blastocyst, что наблюдалось и при добавлении любых количеств НВС-инкапсулированного-17β-эстрадиола. Таким образом, 17β-эстрадиол оказывает негативное влияние на развитие эмбрионов.

ТКАНЬ ЯИЧНИКА ЧЕЛОВЕКА: СОСТАВ МЕЖКЛЕТОЧНОГО МАТРИКСА, ПОКРОВНАЯ ПЛОТНОСТЬ И ПРОСТРАНСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ТКАНИ

J. Scott и соавт., Австралия

Развитие *in vitro* культивирования ткани яичника человека требует совершенствования основных подходов к этой методике. У 33 женщин брали образцы ткани яичника и культивировали их в течение 7—14 дней

на межклеточном матриксе. Исследовали пространственную организацию ткани, покровную плотность межклеточного матрикса и состав его компонентов. Во всех образцах культивированной ткани по сравнению с контрольной группой отмечено снижение жизнеспособности фолликулов. В кубических образцах ткани на 7-й день культивирования отмечена большая жизнеспособность и значительная активация роста фолликулов. Разведенный Matrigel позволял поддерживать лучшие характеристики ткани на 7-е сутки культивирования, в то время как состав межклеточного матрикса не оказывал влияния на свойства культуры.

РОЛЬ *INSL3* И *LGR8/GREAT* В КРИПТОРХИЗМЕ И ФУНКЦИОНИРОВАНИИ ЯИЧКА

C. Foresta и соавт., Италия

Крипторхизм является наиболее частой врожденной аномалией мужского мочеполового тракта. Белки *INSL3* и *LGR8/GREAT* играют роль лиганда и рецептора соответственно и принимают участие в процессе опускания яичка. Исследовали частоту мутаций этих белков у 135 пациентов с крипторхизмом в анамнезе и 100 пациентов контрольной группы. У 6 пациентов выявлена мутация *INSL3*, у 4 — *LGR8/GREAT*. У этих 10 пациентов наблюдался различный фенотип, характер сперматогенеза варьировал от нормо- до полной азооспермии. Во всех случаях эндокринная функция яичка находилась в норме. Таким образом, мутации белков *INSL3* и *LGR8/GREAT* приводят только к аномалии опускания яичка в мошонку и не влекут за собой нарушения его сперматогенной и эндокринной функций.

РОЛЬ МАТОЧНО-ЯИЧНИКОВОГО СОСУДИСТОГО СОПРОТИВЛЕНИЯ: ОЦЕНКА НАСТУПЛЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ В ЦИКЛАХ ЭКО И ПЭ

O. Ozturk и соавт., Великобритания

В проспективном исследовании с участием 53 пациенток в программах ВРТ изучали роль маточного, эндометриального и фолликулярного кровотока для оценки наступления беременности. В день десенситизации гипофиза, на 10-й день стимуляции и в день до инъекции чХГ проводили ультразвуковое исследование вагинальным датчиком и доплерометрию. В последний день стимуляции кровотока в восходящей маточной артерии у женщин при успешном наступлении беременности характеризовался меньшим пульсационным индексом. Васкуляризация фолликулов по группам не различалась. Характер маточно-яичниковой перфузии позволяет идентифицировать пациенток с низкой вероятностью наступления беременности. Возможно, меры, направленные на снижение сосудистого сопротивления у этих женщин, позволят повысить эффективность циклов ЭКО.

ПОЛОВАЯ ПРИНАДЛЕЖНОСТЬ АБОРТИВНОГО МАТЕРИАЛА И НОВОРОЖДЕННЫХ У ЖЕНЩИН С ПОВТОРЯЮЩИМИСЯ АЛЛОИМУННЫМИ САМОПРОИЗВОЛЬНЫМИ ВЫКИДЫШАМИ

T. Капо и соавт., Япония

С целью исследования возможной связи между привычным невынашиванием беременности иммун-

ной этиологии и неонатальными половыми особенностями проводили кариотипирование abortивного материала у 244 женщин. Аллоиммунные заболевания у пациенток выявлялись в 2 раза чаще (54,9%), чем аутоиммунные (29,9%). В 69,7% abortивного материала выявлен нормальный женский кариотип, в 6,1% — мужской. В ходе эпидемиологического исследования установлено, что у пациенток с самопроизвольными выкидышами в анамнезе в 58,1% случаев рождаются мальчики, в то время как в популяции этот показатель составляет 47,6%. Таким образом, аллоиммунные заболевания оказывают меньшее негативное воздействие на эмбрионы мужского пола.

АНЕУПОЛОИДИИ СПЕРМАТОЗОИДОВ И ПРИВЫЧНОЕ НЕВЫНАШИВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ

L. Bernardini и соавт., Италия

Методом *FISH* исследовали хромосомы 1-17,8-18 пар и половые хромосомы в образцах спермы у 20 супружеских пар с тремя или более самопроизвольными выкидышами в I триместре беременности в анамнезе. Дополнительно по возможности проводили кариотипирование abortивного материала методом *FISH* с исследованием хромосом 4, 7, 12, 13, 15, 18, 21 и 22. В супружеских парах с привычным невынашиванием беременности в циклах ЭКО и плохим качеством спермы у мужчины более часто встречались хромосомные нарушения по типу анеуплоидий и диплоидий.

IN VITRO КУЛЬТИВИРОВАНИЕ 9-ДНЕВНОГО ЭМБРИОНА ЧЕЛОВЕКА: КЛЮЧ К ПОНИМАНИЮ ПРОИСХОЖДЕНИЯ ЭМБРИОНАЛЬНЫХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК

C.-Y. Fong и соавт., Сингапур

Цель исследования — оценка способности эмбриона человека *in vitro* развиваться после достижения стадии бластоцисты и выявление точных источников эмбриональных стволовых клеток в эмбриобласте. Эмбрион на стадии 4 бластомеров после криоконсервации культивировали до постбластоцитарных стадий. На 9-й день эмбрион был представлен совокупностью твердой внутренней клеточной массы (ВКМ) и поверхностных клеток трофобласта. На одном из полюсов наблюдалось скопление клеток многоядерного синцитиотрофобласта. Отмечены скопления недифференцированных клеток, напоминающих стволовые, в области ВКМ. Эмбрион вступил в стадию формирования амниотической полости, но не образовал нормальной двуслойной дискоидальной структуры.

БЛАСТОЦИСТЫ ЧЕЛОВЕКА ДЛЯ РАЗВИТИЯ ЭМБРИОНАЛЬНЫХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК

A. Sjogren и соавт., Швеция

Описываются характеристики начального материала бластоцист для получения линий эмбриональных стволовых клеток человека. В 1999 г. в Готенбурге с помощью Cellartis АВ из 114 бластоцист были получены 22 линии стволовых клеток. Морфологическое качество бластоцист, ставших источниками стволовых

клеток, различалось. Использовали свежий и предварительно криоконсервированный материал. Применяли методы прямого нанесения blastocyst на питающие клетки или стандартный иммунохирургический метод. Установлено, что частота получения стволовых клеток из криоконсервированных blastocyst была в 3,7 раза выше по сравнению со свежим материалом. Таким образом, использование криоконсервированных blastocyst как источника стволовых клеток позволяет решить ряд этических вопросов, связанных с этой проблемой.

КУЛЬТУРА ЭМБРИОНАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ЧЕЛОВЕКА: ЗАМЕНИТЕЛЬ ПЛАЗМЫ ИЛИ ПЛАЗМОСОДЕРЖАЩИЕ СРЕДЫ И РОЛЬ ФАКТОРА РОСТА ФИБРОБЛАСТОВ

H. Koivisto и соавт., Швеция

Эмбриональные стволовые клетки человека традиционно культивируются на среде, состоящей из материалов животного происхождения, что влечет за собой риск заражения, непозволительного при их использовании для трансплантации. Сравнивали характер роста недифференцированных эмбриональных стволовых клеток человека линии *HS237* на средах с заменителем плазмы, плазмой крови плода телят и плазмой крови человека. Ускоренный рост клеток отмечен на среде с заменителем плазмы. На среде с плазмой крови человека выявлена обширная спонтанная дифференцировка клеток в пределах нескольких пассажей. Добавление смеси инсулин—трансферрин—селен не оказывало влияния на рост культуры, в то время как основной фактор роста фибробластов провоцировал рост без дифференцировки.

РОЛЬ СВОБОДНЫХ РАДИКАЛОВ В ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ И ВРТ

A. Agarwal и соавт., США

В настоящее время не во всех случаях с точностью удается установить причину бесплодия, что приводит к применению эмпирически подобранного лечения. Установлено, что определенный вклад в нормальное функционирование репродуктивной системы и патогенез ряда заболеваний, например эндометриоза, вносят активные формы кислорода. Состояние окислительного стресса является следствием дисбаланса между содержанием активных форм кислорода и системами их обезвреживания. Препараты антиоксидантного профиля в ряде случаев могут оказаться эффективными в лечении бесплодия у женщин, для чего необходимо выявление источника активных форм кислорода, лечение первичной причины и *in vitro* и *in vivo* поддержка антиоксидантами.

НЕОБХОДИМО ЛИ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИКСИ ПРИ ОТСУТСТВИИ МУЖСКОГО ФАКТОРА БЕСПЛОДИЯ?

Y. Orief и соавт., Египет

Общепринятым является использование техники ИКСИ при мужском факторе бесплодия: олигоастеротозооспермии, присутствии антиспермальных антител или азооспермии. Однако до сих пор обсуждается вопрос о преимуществах использования ИКСИ в тех случаях, когда уже при обычном ЭКО достигается достаточно высокая частота оплодотворения. Предлагается использовать технику ИКСИ во всех вариантах программ ВРТ при любом факторе бесплодия. Обсуждаются экономическая эффективность и безопасность метода.

* * *

REPRODUCTIVE BIOMEDICINE ON-LINE 2004; 10

Перевод Н. Баркалиной

МОНОХОРИОНИЧЕСКАЯ ТРОЙНЯ ПОСЛЕ ПЕРЕНОСА ОДНОГО ЭМБРИОНА

F. Risquez и соавт., Венесуэла

Описан перенос одного эмбриона в цикле ЭКО+ИКСИ с использованием вспомогательного хэтчинга у пациентки 40 лет. При УЗИ выявлено наличие одного гестационного мешка, содержащего монохорионическую триамниотическую тройню. Обсуждается проблема переноса только одного эмбриона для уменьшения частоты многоплодных беременностей в циклах ВРТ. Указывается на необходимость исследования факторов, приводящих к развитию монозиготных многоплодных беременностей.

ИССЛЕДОВАНИЕ УДОБСТВА ПРИМЕНЕНИЯ РУЧКИ-ШПРИЦА ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ рФСГ ДЛЯ ИНДУКЦИИ ОВУЛЯЦИИ У КЛОМИФЕНЦИТРАТРЕЗИСТЕНТНЫХ ПАЦИЕНТОК С АНОВУЛЯЦИЕЙ

L. Kettel и соавт., США

В многоцентровом исследовании оценивали удобство, эффективность и безопасность использования ручки-шприца (Follistim Pen) для самостоятельного подкожного введения рФСГ при индукции овуляции у 43 пациенток. Все женщины были обучены технике инъекции. Введение фоллитропина-β начинали в течение 3 дней от начала менструации в дозе 75 МЕ. При отсутствии ответа яичников дозу увеличивали на 25

или 50 МЕ на 8-й и 15-й дни. Введение чХГ производили при наличии одного фолликула диаметром ≥ 18 мм или 2—3 фолликулов диаметром ≥ 15 мм. Средняя продолжительность стимуляции составила $11,4 \pm 4,2$ дня, средняя доза рФСГ — $1070,3 \pm 580,3$ МЕ. Частота овуляции достигала 95%, биохимической и клинической беременности — 34,9 и 30,2% соответственно. Анализ данных анкетирования выявил 100% положительную оценку метода пациентками, что указывает на возможность его широкого внедрения в клиническую практику.

ИНДУКЦИЯ ОВУЛЯЦИИ У ЖЕНЩИН С СПКЯ: РАНДОМИЗИРОВАННОЕ КОНТРОЛИРУЕМОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КЛОМИФЕНЦИТРАТА И НИЗКИХ ДОЗ рФСГ

E. Lopez и соавт., Испания

В рандомизированном контролируемом исследовании у пациенток с СПКЯ сравнивали эффективность кломифенцитрата (КЦ; 50—150 мг/сут в течение 5 дней, $n=38$) и низких доз рФСГ (низкодозированный протокол с увеличением дозы, начальная доза 75 МЕ, $n=38$) для лечения ановуляторного бесплодия. Изучали накопленную частоту наступления беременности в 3 последовательных циклах, частоту овуляции и наступления беременности на цикл, частоту многоплодной беременности и СГЯ, накопленную частоту рождения живых детей. Накопленная частота наступления беременности составила 43% в группе с рФСГ и 24% в группе с КЦ. Частота овуляции зависела от возраста женщины, концентрации андростендинона в плазме крови и использования ФСГ, частота наступления беременности — от длительности бесплодия и использования ФСГ. Применение низких доз рФСГ для стимуляции овуляции является альтернативой КЦ у пациенток с СПКЯ.

ПЕРЕДАЧА МЕЖКЛЕТОЧНЫХ СИГНАЛОВ ПРИ ПОМОЩИ КОЛЛАГЕНА IV ТИПА В ПРОЦЕССЕ ПРОЛИФЕРАЦИИ ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ КЛЕТОК ЛЕЙДИГА

M. Anbalagan и соавт., Индия

Для оценки роли различных молекул в процессах пролиферации клеток Лейдига анализировали различия экспрессии генов в пролиферирующих и не пролиферирующих предшественниках клеток Лейдига у крыс, получавших и не получавших 17β -эстрадиол. Выявлено ингибирование продукции $\alpha 4$ -субъединицы коллагена IV типа 17β -эстрадиолом. Биосинтез данной субъединицы преимущественно протекает на стадии максимально интенсивной пролиферации клеток Лейдига и снижается при окончании их размножения и начале дифференцировки. Стимуляция пролиферации предшественников клеток Лейдига в присутствии коллагена IV типа указывает на его важную роль в этом процессе. Активные формы межклеточных сигнальных молекул киназы фокальной адгезии и митоген-активированной протеинкиназы $1/2$ выявляются лишь в пролиферирующих клетках Лейдига.

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЦИКЛОВ ЭКО С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КРИОКОНСЕРВИРОВАННОЙ ДОНОРСКОЙ СПЕРМЫ У СУПРУЖЕСКИХ ПАР С НЕУДАЧНЫМИ ПОПЫТКАМИ ИОСД И ТРУБНЫМ ФАКТОРОМ БЕСПЛОДИЯ: КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

F. Guerif и соавт., Франция

В когортном исследовании с участием 189 супружеских пар сравнивали эффективность циклов ЭКО с использованием криоконсервированной спермы донора (ЭКО-Д) после безуспешных циклов ИОСД по поводу женского бесплодия неясного генеза ($n=126$) и ЭКО-Д по поводу трубного бесплодия ($n=63$). Критерием выбывания из исследования считали наступление беременности или отказ от дальнейшего лечения. Характеристики циклов ЭКО-Д, а также накопленная частота родов живым ребенком были сопоставимы между группами с бесплодием неясного генеза и трубным фактором (54 и 57,1% соответственно). Неудачные попытки ИОСД не оказывали негативного влияния на частоту наступления беременности в циклах ЭКО-Д. Дисфункция ооцитов, которая может встречаться в этих случаях, преодолевается при ЭКО-Д.

ВЛИЯНИЕ СОДЕРЖАНИЯ КИСЛОРОДА НА ЭМБРИОНАЛЬНОЕ РАЗВИТИЕ ЗИГОТ МЫШЕЙ

L. Karagenc и соавт., Турция

Оценивали характер дифференцировки и жизнеспособность зигот и полученных *in vivo* эмбрионов мышей на стадии 2 и 8 бластомеров при культивировании в средах с 5% и 20% содержанием кислорода. Зиготы в течение 95 ч культивировали в среде 20% O_2 , затем часть зигот и эмбрионов переносили на среду с 5% O_2 . Число образовавшихся бластоцист различалось по группам независимо от длительности роста на среде с 20% O_2 и первоначальной стадии дифференцировки. Длительность роста в аэробных условиях оказывала существенное влияние на общее число клеток бластоцисты, но не на частоту имплантации. При переносе эмбрионов, полученных из зигот, росших только в аэробных условиях, отмечено снижение частоты беременности. Культивирование F1 зигот мышей на средах с 20% содержанием O_2 резко снижает потенциал развития полученных бластоцист с нормальными морфологическими характеристиками.

ИЗМЕНЕНИЯ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДНК В ПЕРИОД ПЕРИИМПЛАНТАЦИОННОГО РАЗВИТИЯ И ДЕЙСТВИЕ ФАКТОРОВ ВНЕШНЕЙ СРЕДЫ

J. McConnell и соавт., Великобритания

Нарушения структуры митохондриальной ДНК (мтДНК) являются причиной многих заболеваний XXI века. Передача мтДНК осуществляется только от материнской клетки к дочерней. Повреждения мтДНК могут быть как наследуемыми, так и возникшими *de novo* под действием средовых факторов, дестабилизирующих или нарушающих ее синтез. Впервые выявлен короткий период биосинтеза мтДНК непосредственно после оплодотворения, во время которого может реализоваться стрессовое воздействие факторов внешней среды. Неблагоприятные условия культивирования на этой стадии могут негативно сказаться на структуре митохондриального генома с возможными дли-

тельными и тяжелыми последствиями для здоровья потомства. Данные исследования позволяют по-новому взглянуть на программы ВРТ и технологии с использованием стволовых клеток.

ИСХОДЫ ЦИКЛОВ ЭКО С ЛАЗЕРНОЙ БИОПСИЕЙ ПОЛЯРНЫХ ТЕЛЕЦ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ АНЕУПЛОИДИЙ

M. Montag и соавт., Германия

Биопсия полярных телец для проведения генетической диагностики методом *FISH* в циклах ЭКО позволяет выявить хромосомные анеуплоидии в ооцитах. Значительным достижением стало появление диодной лазерной техники, позволяющей частично раскрыть *zona pellucida*. Оценивали эффективность метода в 140 циклах ЭКО у женщин старшего репродуктивного возраста. При биопсии 921 ооцита результат оказался информативным в 98% случаев. Исследовали структуру 13, 16, 18, 21, 22 хромосомных пар. У 443 (49,1%) ооцитов выявлен нормальный кариотип, 293 были успешно оплодотворены. Из 214 полученных эмбрионов 120 были перенесены в полость матки (1,78 эмбриона на цикл переноса). Диагностировано 27 клинических беременностей (22,5% на перенос), 22 завершились рождением живых детей. Частота самопроизвольных выкидышей составила 18,5%.

АЛГОРИТМ ПРОВЕДЕНИЯ ПРЕИМПЛАНТАЦИОННОЙ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ (ПГД) — МЕЖДУНАРОДНОЕ ОБЩЕСТВО ПГД

Международное общество ПГД было создано в октябре 2002 г. для обеспечения внедрения данного метода в клиническую практику путем координации исследований по данной проблеме, подготовки специалистов и организации взаимодействия акушеров, репродуктологов, эмбриологов и генетиков. Целью работы общества является доведение до врачей сведений о безопасности и эффективности этого метода. Алгоритм про-

ведения ПГД, предложенный Обществом преследует цель повысить качество оказания медицинской помощи в программах ВРТ. Приняты во внимание аспекты безопасности, учитываются различия законодательства в странах по отношению к методу ПГД.

ПОВЫШЕНИЕ ЧАСТОТЫ ИМПЛАНТАЦИИ И НАСТУПЛЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ ПЕРЕНОСЕ ЭМБРИОНОВ (ПЭ) В ЦЕНТРАЛЬНУЮ ЧАСТЬ ПОЛОСТИ МАТКИ

J. Oliveira и соавт., Бразилия

В проспективном рандомизированном исследовании 400 ПЭ в программах ЭКО+ИКСИ оценивали влияние места ПЭ в полость матки на частоту имплантации и наступления беременности. Установлено, что частота имплантации и наступления беременности была статистически более высокой при ПЭ ближе к середине полости матки. Таким образом, исследование размеров полости матки крайне важно для выявления лучшего места для переноса.

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ: ЧАСТИЧНЫЙ ПУЗЫРНЫЙ ЗАНОС ПОСЛЕ ПЕРЕНОСА ОДНОГО КРИОКОНСЕРВИРОВАННОГО ЭМБРИОНА В ЦИКЛЕ ЭКО+ИКСИ

U. Ulug и соавт., Турция

Пузырный занос — гестационное заболевание трофобласта, часто наблюдаемое при полиспермии. Методы микроманипуляций, применяемые в циклах ВРТ, позволяют напрямую оценить состояние зиготы и формирование пронуклеусов. Метод ИКСИ направлен на инъекцию лишь одного сперматозоида в ооцит. Описан случай частичного пузырного заноса на 3-й день после переноса криоконсервированного эмбриона в цикле ЭКО+ИКСИ по поводу тяжелой олигоастенотератозооспермии. Обсуждаются возможные факторы, предрасполагающие к развитию частичного пузырного заноса.

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, И.В. Корягина

“Проблемы репродукции” — научно-практический журнал. Основан в 1995 г.
Problemi reprodukcii (**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. 13,0 Заказ